

| | 1970 | 1971 | 1972 | 1973 | 1974 | 1975 | 1976 | 1977 | 1978 | 1979 | 1980 | 1981 | 1982 | 1983 | 1984 | 1985 | 1986 | 1987 | 1988 | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 | 2032 | 2033 | 2034 | 2035 | 2036 | 2037 | 2038 | 2039 | 2040 | 2041 | 2042 | 2043 | 2044 | 2045 | 2046 | 2047 | 2048 | 2049 | 2050 | 2051 | 2052 | 2053 | 2054 | 2055 | 2056 | 2057 | 2058 | 2059 | 2060 | 2061 | 2062 | 2063 | 2064 | 2065 | 2066 | 2067 | 2068 | 2069 | 2070 | 2071 | 2072 | 2073 | 2074 | 2075 | 2076 | 2077 | 2078 | 2079 | 2080 | 2081 | 2082 | 2083 | 2084 | 2085 | 2086 | 2087 | 2088 | 2089 | 2090 | 2091 | 2092 | 2093 | 2094 | 2095 | 2096 | 2097 | 2098 | 2099 | 2100 | 2101 | 2102 | 2103 | 2104 | 2105 | 2106 | 2107 | 2108 | 2109 | 2110 | 2111 | 2112 | 2113 | 2114 | 2115 | 2116 | 2117 | 2118 | 2119 | 2120 | 2121 | 2122 | 2123 | 2124 | 2125 | 2126 | 2127 | 2128 | 2129 | 2130 | 2131 | 2132 | 2133 | 2134 | 2135 | 2136 | 2137 | 2138 | 2139 | 2140 | 2141 | 2142 | 2143 | 2144 | 2145 | 2146 | 2147 | 2148 | 2149 | 2150 | 2151 | 2152 | 2153 | 2154 | 2155 | 2156 | 2157 | 2158 | 2159 | 2160 | 2161 | 2162 | 2163 | 2164 | 2165 | 2166 | 2167 | 2168 | 2169 | 2170 | 2171 | 2172 | 2173 | 2174 | 2175 | 2176 | 2177 | 2178 | 2179 | 2180 | 2181 | 2182 | 2183 | 2184 | 2185 | 2186 | 2187 | 2188 | 2189 | 2190 | 2191 | 2192 | 2193 | 2194 | 2195 | 2196 | 2197 | 2198 | 2199 | 2200 | 2201 | 2202 | 2203 | 2204 | 2205 | 2206 | 2207 | 2208 | 2209 | 2210 | 2211 | 2212 | 2213 | 2214 | 2215 | 2216 | 2217 | 2218 | 2219 | 2220 | 2221 | 2222 | 2223 | 2224 | 2225 | 2226 | 2227 | 2228 | 2229 | 2230 | 2231 | 2232 | 2233 | 2234 | 2235 | 2236 | 2237 | 2238 | 2239 | 2240 | 2241 | 2242 | 2243 | 2244 | 2245 | 2246 | 2247 | 2248 | 2249 | 2250 | 2251 | 2252 | 2253 | 2254 | 2255 | 2256 | 2257 | 2258 | 2259 | 2260 | 2261 | 2262 | 2263 | 2264 | 2265 | 2266 | 2267 | 2268 | 2269 | 2270 | 2271 | 2272 | 2273 | 2274 | 2275 | 2276 | 2277 | 2278 | 2279 | 2280 | 2281 | 2282 | 2283 | 2284 | 2285 | 2286 | 2287 | 2288 | 2289 | 2290 | 2291 | 2292 | 2293 | 2294 | 2295 | 2296 | 2297 | 2298 | 2299 | 2300 | 2301 | 2302 | 2303 | 2304 | 2305 | 2306 | 2307 | 2308 | 2309 | 2310 | 2311 | 2312 | 2313 | 2314 | 2315 | 2316 | 2317 | 2318 | 2319 | 2320 | 2321 | 2322 | 2323 | 2324 | 2325 | 2326 | 2327 | 2328 | 2329 | 2330 | 2331 | 2332 | 2333 | 2334 | 2335 | 2336 | 2337 | 2338 | 2339 | 2340 | 2341 | 2342 | 2343 | 2344 | 2345 | 2346 | 2347 | 2348 | 2349 | 2350 | 2351 | 2352 | 2353 | 2354 | 2355 | 2356 | 2357 | 2358 | 2359 | 2360 | 2361 | 2362 | 2363 | 2364 | 2365 | 2366 | 2367 | 2368 | 2369 | 2370 | 2371 | 2372 | 2373 | 2374 | 2375 | 2376 | 2377 | 2378 | 2379 | 2380 | 2381 | 2382 | 2383 | 2384 | 2385 | 2386 | 2387 | 2388 | 2389 | 2390 | 2391 | 2392 | 2393 | 2394 | 2395 | 2396 | 2397 | 2398 | 2399 | 2400 | 2401 | 2402 | 2403 | 2404 | 2405 | 2406 | 2407 | 2408 | 2409 | 2410 | 2411 | 2412 | 2413 | 2414 | 2415 | 2416 | 2417 | 2418 | 2419 | 2420 | 2421 | 2422 | 2 |
|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---|
|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---|

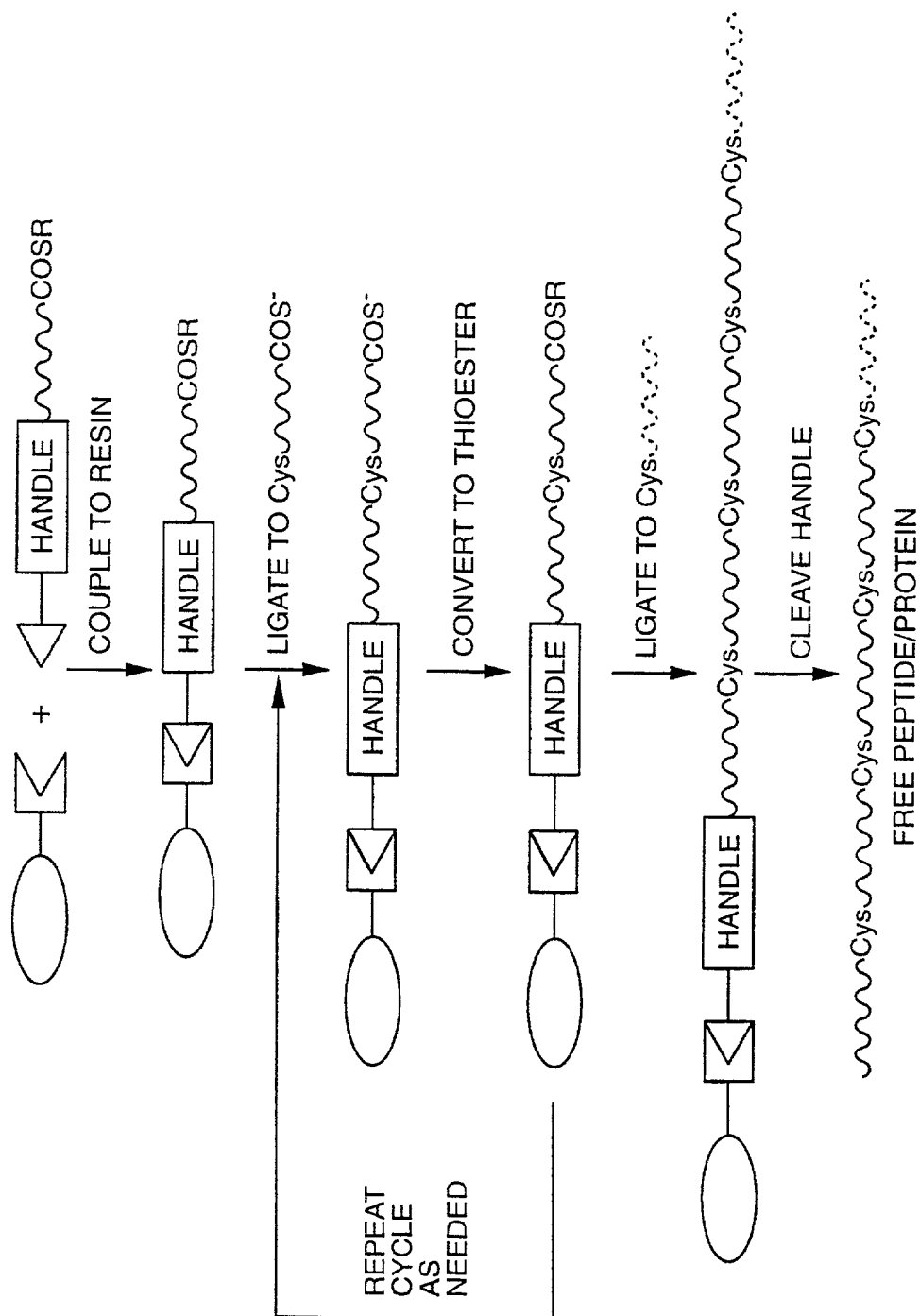


FIG. 1

IN THE ABSENCE OF A THIOESTER PEPTIDE
H - CGFRVREFGDNTA - *COSH* MW=1487.6
 6M GU•HCL, 0.1M NaPi, 0.5% THIOPHENOL, ROOM TEMPERATURE,
 OVERNIGHT

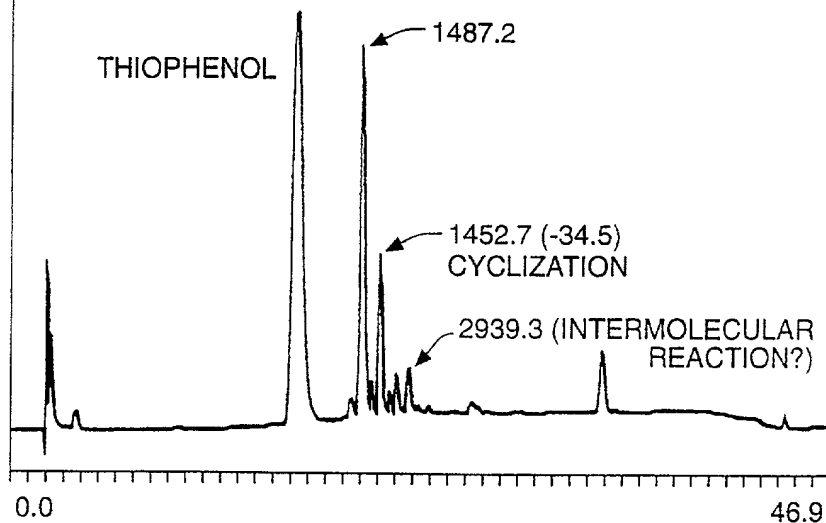


FIG. 2A

IN THE PRESENCE OF A THIOESTER PEPTIDE
H - CGFRVREFGDNTA - *COSH* MW=1487.6 + *H* - DSVISLSGDH - *SPAL*
 MW=1230.2 MW OF LIGATION PRODUCT = 2498.7

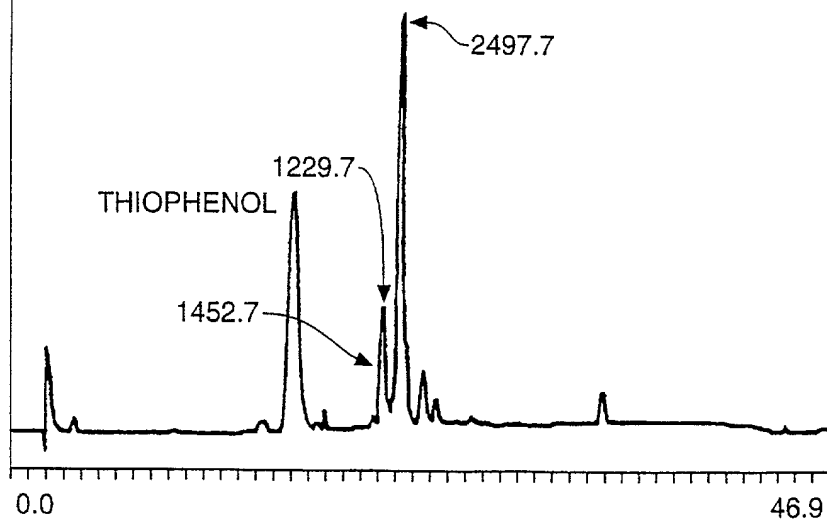
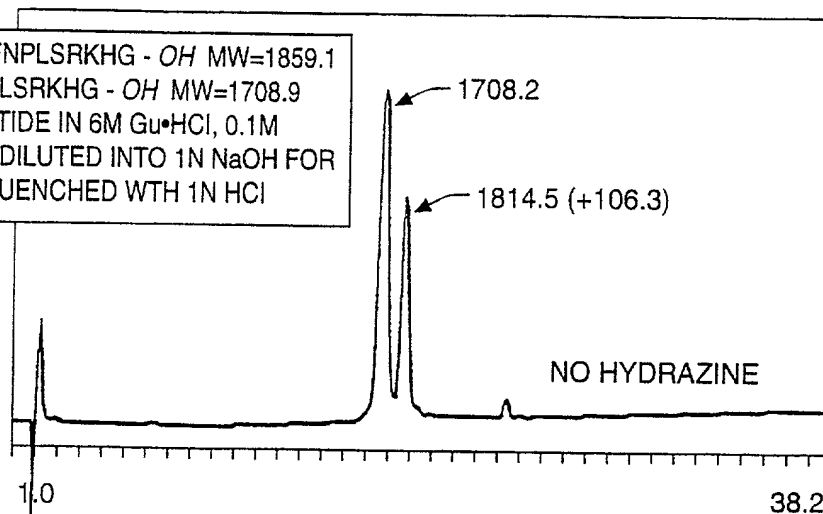


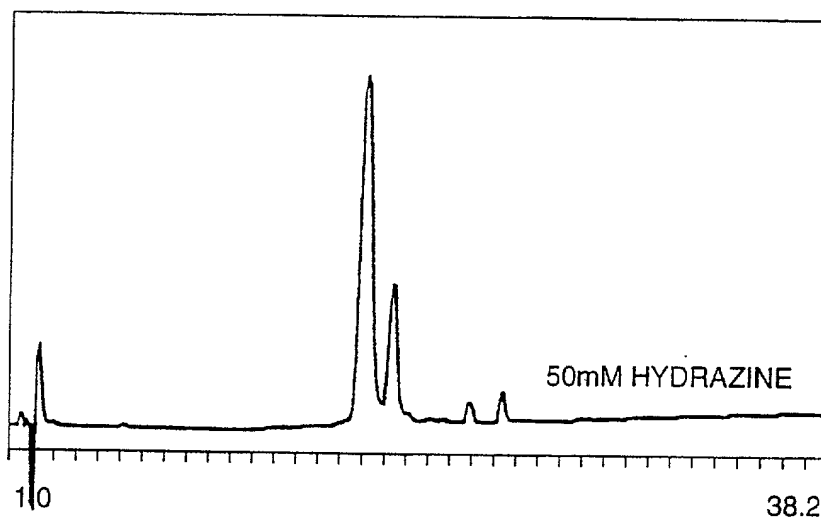
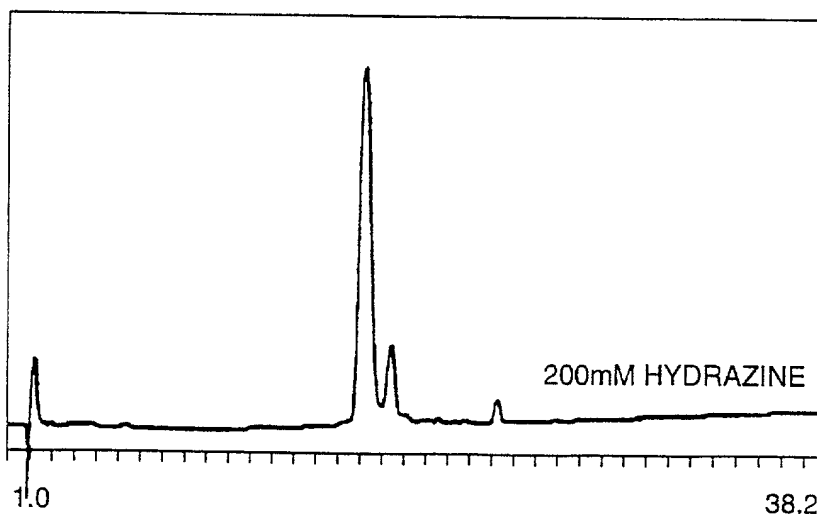
FIG. 2B

Cys +COSR Stability Under Ligation Conditions

MSC - CTSAGPHFNPLSRKHG - OH MW=1859.1
H - CTSAGPHFNPLSRKHG - OH MW=1708.9
ALIQOT OF PEPTIDE IN 6M Gu•HCl, 0.1M
NaPi, pH 7.5 WAS DILUTED INTO 1N NaOH FOR
TWO MINUTES, QUENCHED WTH 1N HCl

FIG._3A

MSC
Removal
Experiments

FIG._3B**FIG._3C**

Lev - MSC - LTEGLHGFHVHEFGDNTAGCTSAGPHFNPLSRKHG - COSH
 MW=4022.4
 H - LTEGLHGFHVHEFGDNTAGCTSAGPHFNPLSRKHG - COSH
 MW=3745.1
 ALIQUOT OF PEPTIDE IN 6M Gu•HCl, 0.1M NaAc, pH 4.6 WAS DILUTED
 INTO 6M Gu•HCl, 0.1M NaAc, pH 14 FOR TWO MINUTES, QUENCHED WITH
 6M Gu•HCl, 0.1M NaAc, pH2.0

MSC Removal
 Experiments
 (Cont'd)

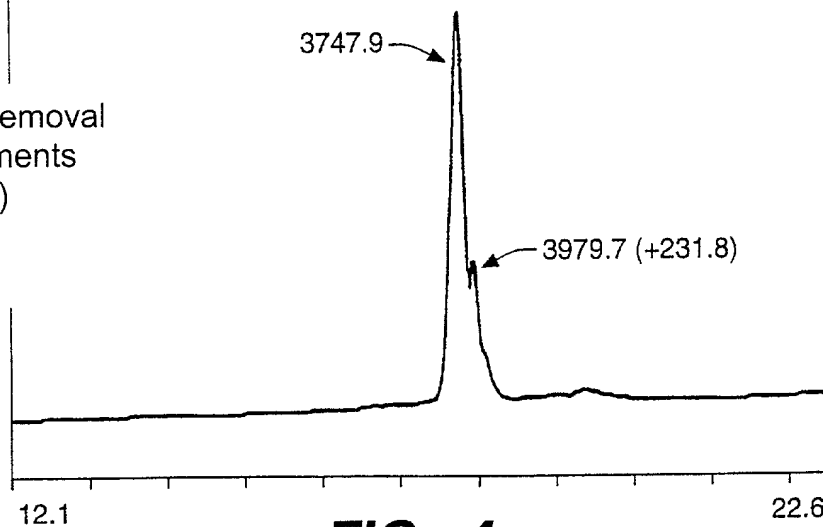


FIG. 4

1 21 47
 TLQKKIEEIAAKYKHSVVKCCYDGACVNNDETCEQRAARISLGPCKIKAFTECC
 VVASQLRANISHKDMQLGR
 74

Synthesis of C5a by Solid
 Phase Chemical Ligations
 in the N- to C-Terminal
 Direction

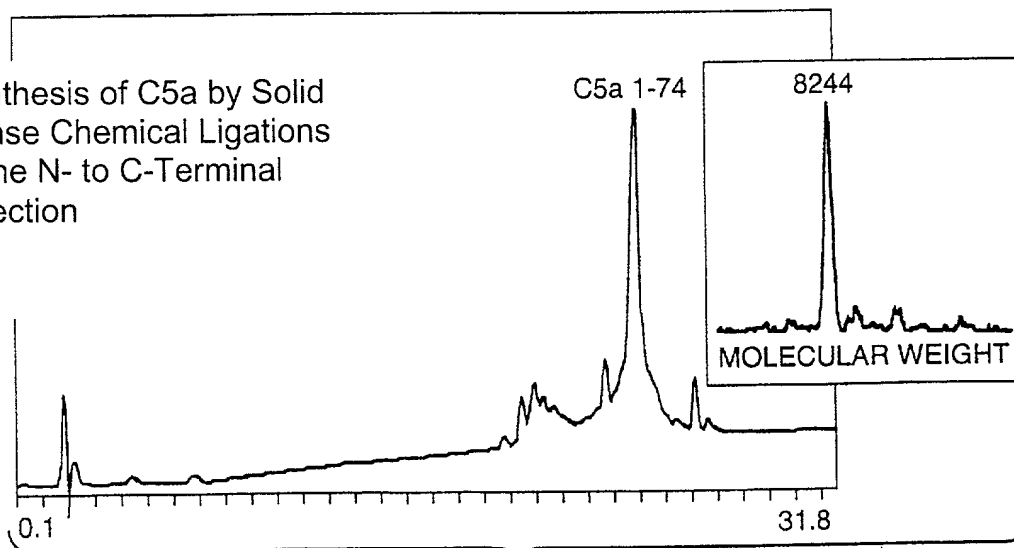
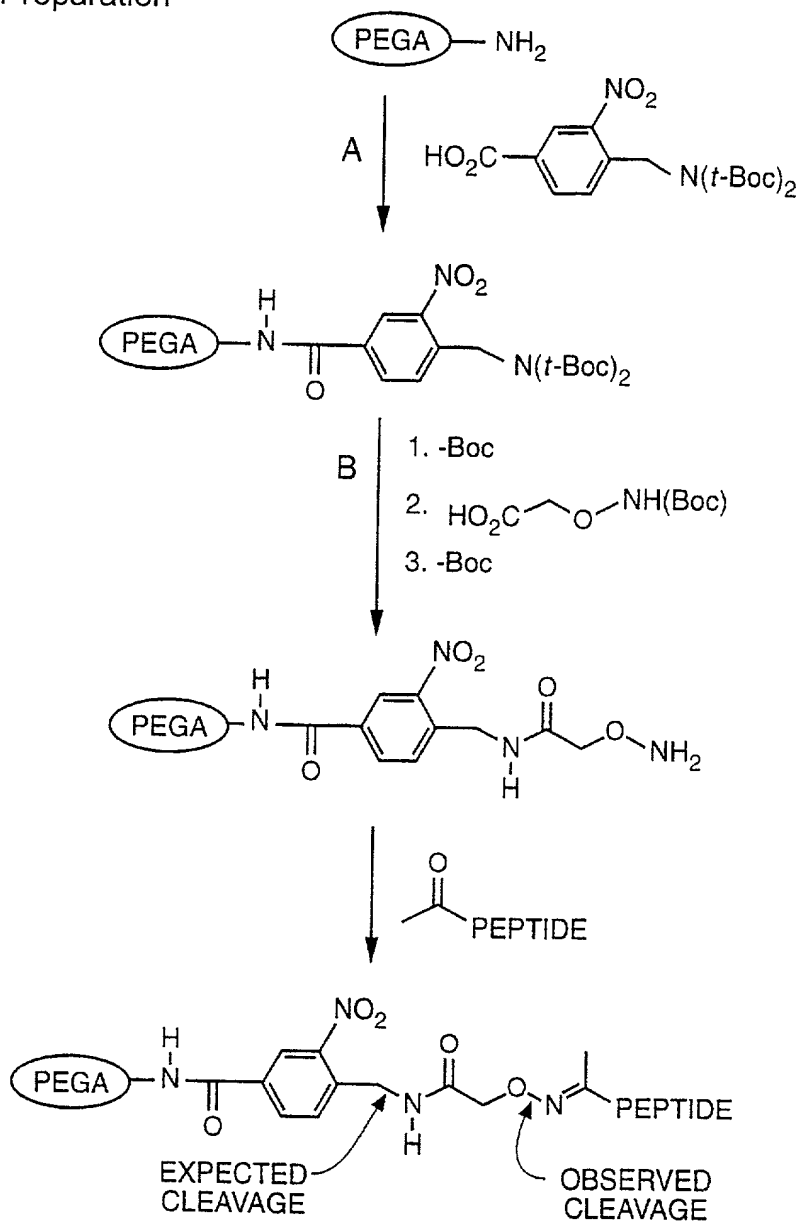
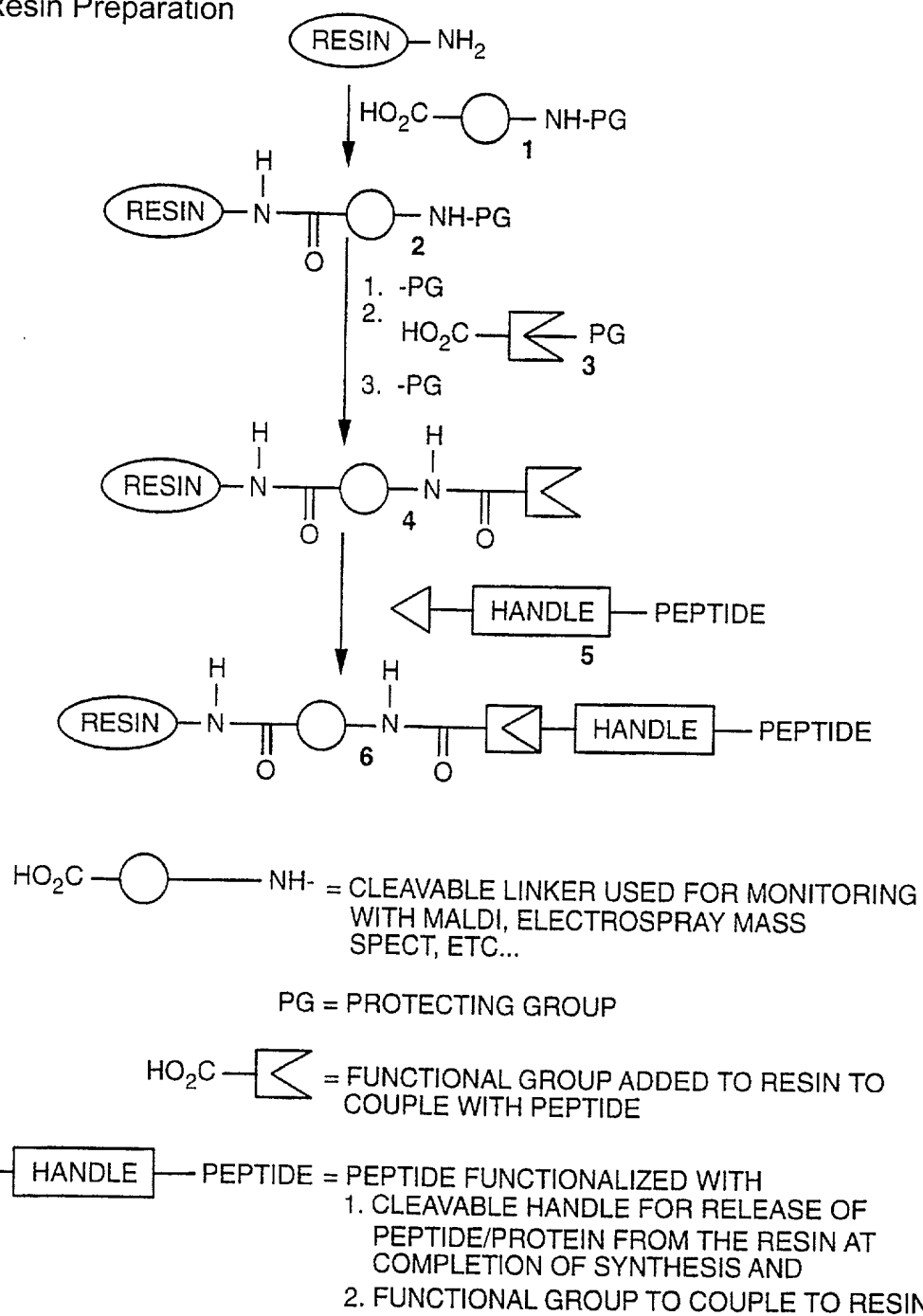


FIG. 26

Resin Preparation

**FIG. 5A**

Resin Preparation

**FIG._5B**

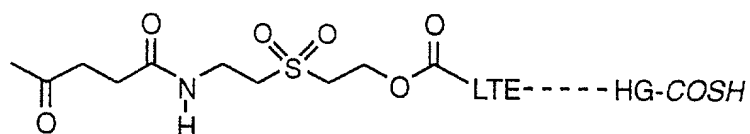
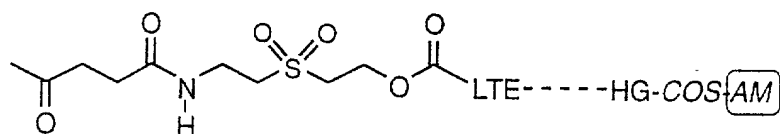
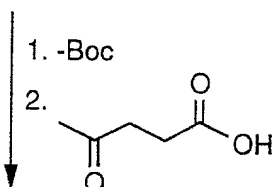
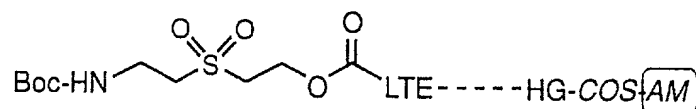
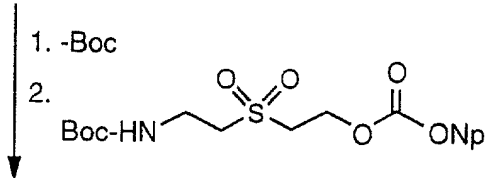
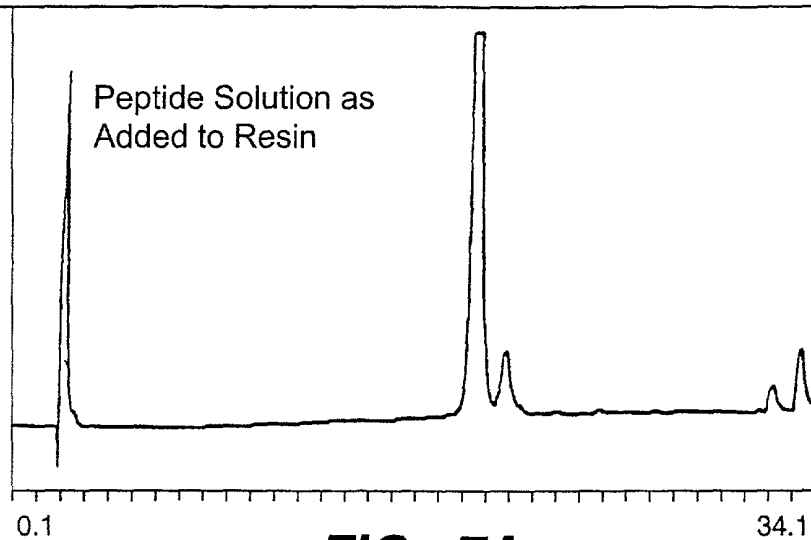
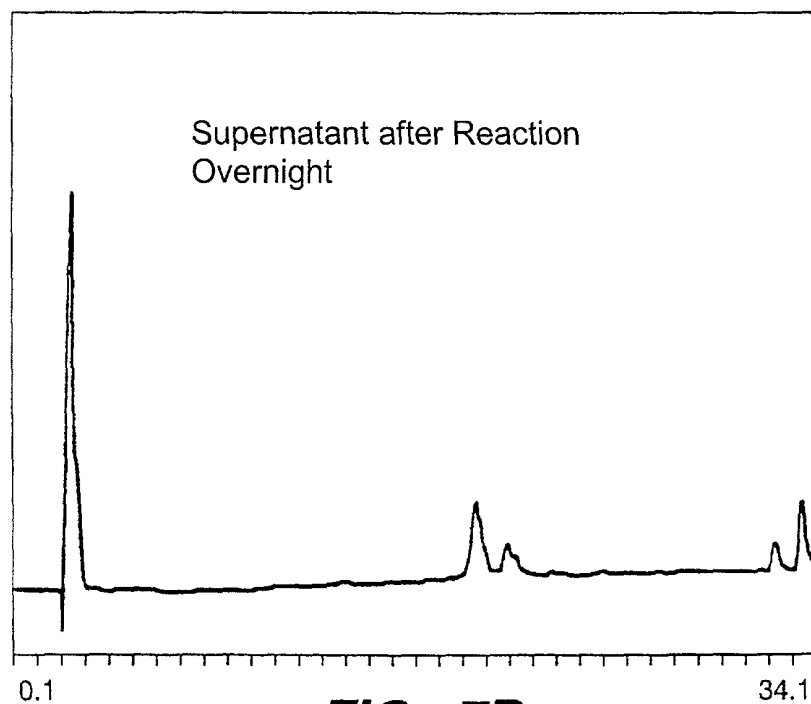


FIG. 6

Derivatization of Segment 1
(N-terminal)

Lev - MSC - LTEGLHGFHVHEFGDNTAGCTSAGPHFNPLSRKHG - COSH (1)
+ Resin - PCL - ONH₂
↓ 1. pH 4.6, 6M Gu•HCl, 0.1 ACETATE
Resin - PCL - oxime - MSC - LTEGLHGFHVHEFGDNTAGCTSAGPHFNPLSRKHG - COSH (1)

**FIG._7A****FIG._7B**

Lev - MSC - LTEGLHGFHVHEFGDNTAGCTSAGPHFNPLSRKHG - *COSH* (1)
+ Resin - PCL - ONH₂
↓ 1. pH 4.6, 6M Gu•HCl, 0.1 ACETATE
Resin - PCL - oxime - MSC - LTEGLHGFHVHEFGDNTAGCTSAGPHFNPLSRKHG - *COSH* (1)

Polymer-Supported Ligation on ISCO

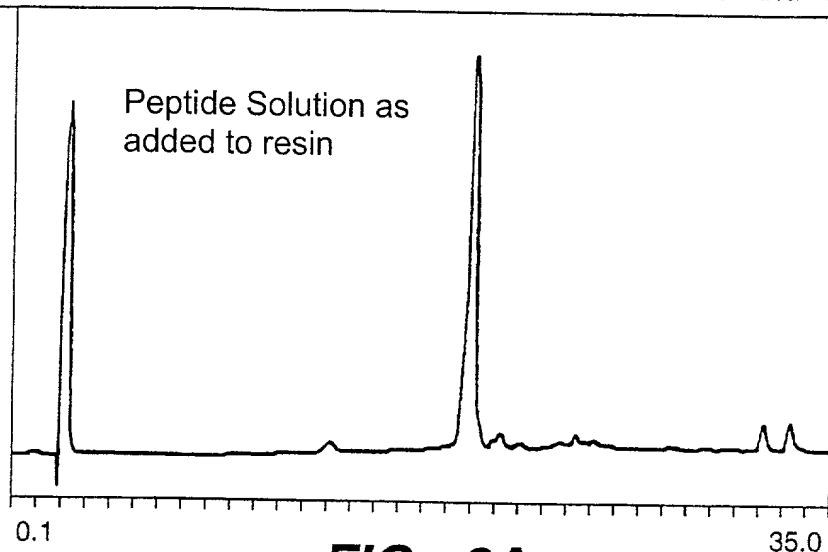


FIG._8A

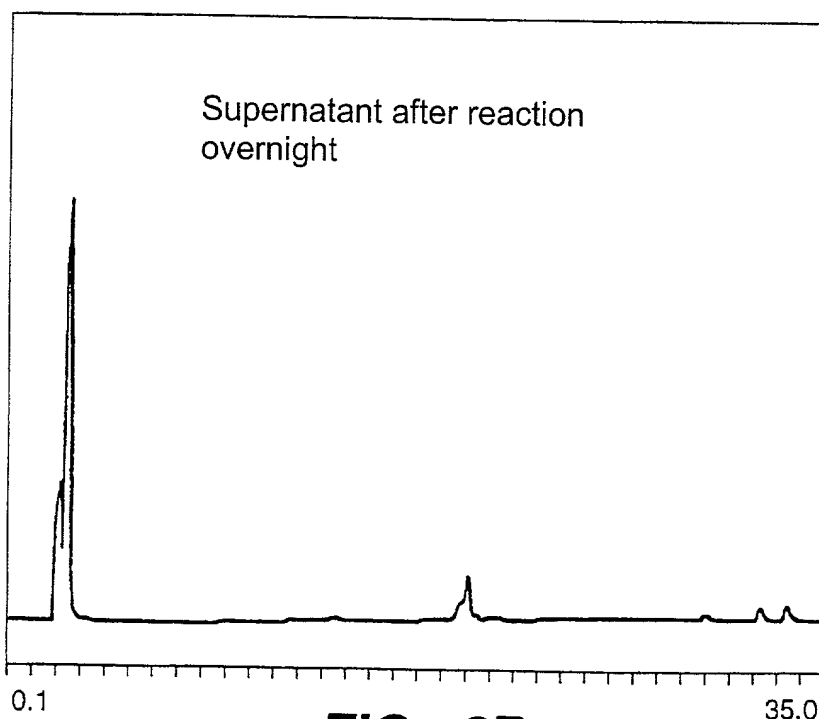


FIG._8B

10 / 31

Lev - MSC - LTEGLHGFHVHEFGDNTAGCTSAGPHFNPLSRKHG - COSH (1)
+ Resin - PCL - ONH₂

↓ 1. pH 4.6, 6M Gu•HCl, 0.1 ACETATE

Resin - PCL - oxime - MSC - LTEGLHGFHVHEFGDNTAGCTSAGPHFNPLSRKHG - COSH (1)
MALDI MASS = 4022, BASE CLEAVAGE MASS = 3745

Polymer-Supported
Ligation on
ISCO

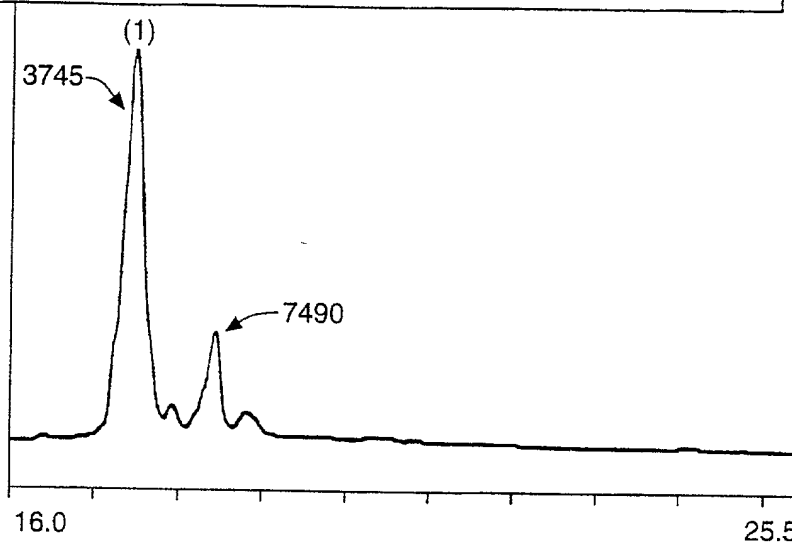


FIG._9A

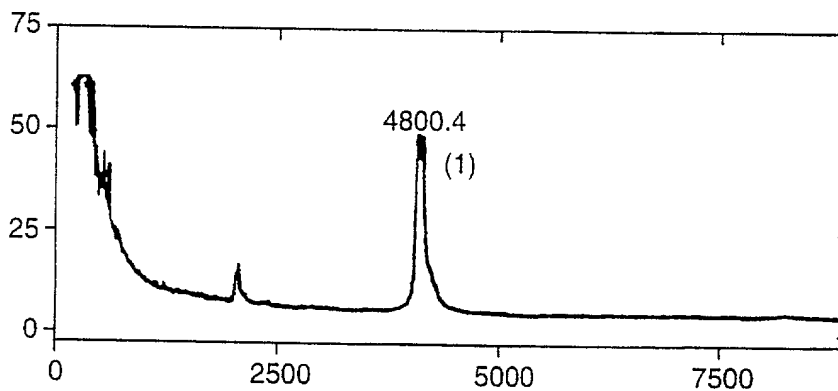


FIG._9B

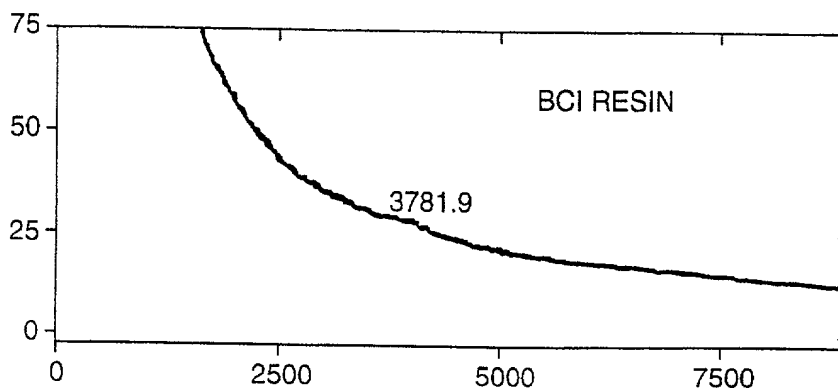


FIG._9C

2022105928660

Resin - PCL - oxime - MSC - LTEGLHGFHVHEFGDNTAGCTSAGPHFNPLSRKHG - COSAc (1)
 MALDI MASS = 4080, BASE CLEAVAGE MASS = 3729
 + H - CGFRVREFGDNTA - COSH (2)

↓ 3. pH 7.5, 6M Gu•HCl, 0.1M PHOSPHATE, 0.5% THIOPHENOL

Resin - PCL - oxime - MSC - LTEGLHGFHVHEFGDNTAGCTSAGPHFNPLSRKHGCGFRVREF -
 GDNTA - COSH (1+2)
 MALDI MASS = 5476, BASE CLEAVAGE MASS = 5199

Polymer-
Supported
Ligation on
ISCO

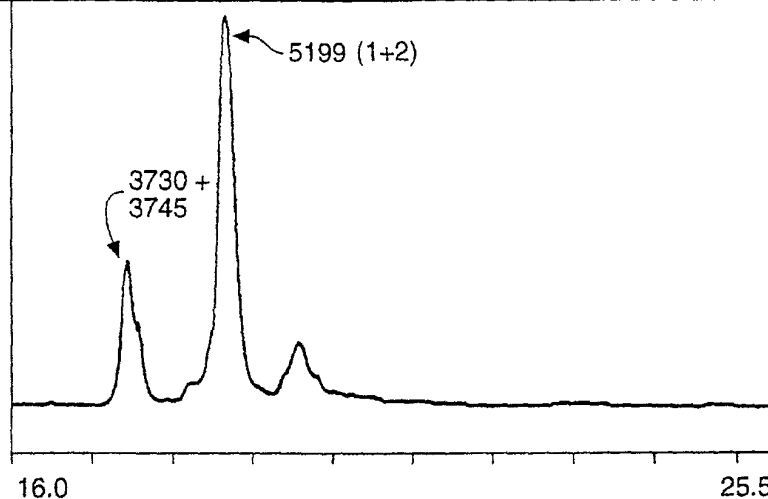


FIG._10A

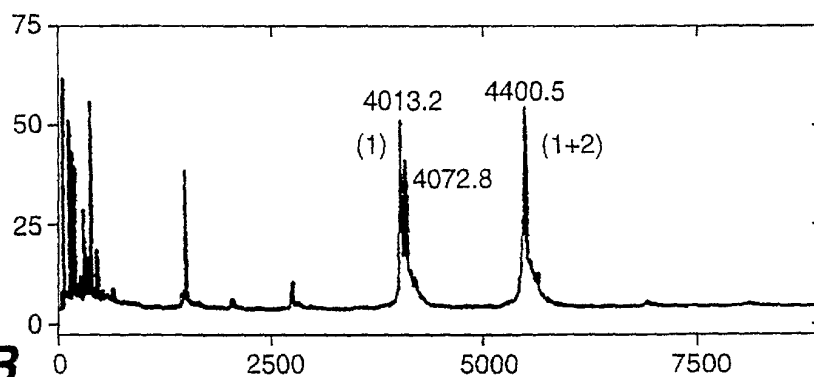


FIG._10B

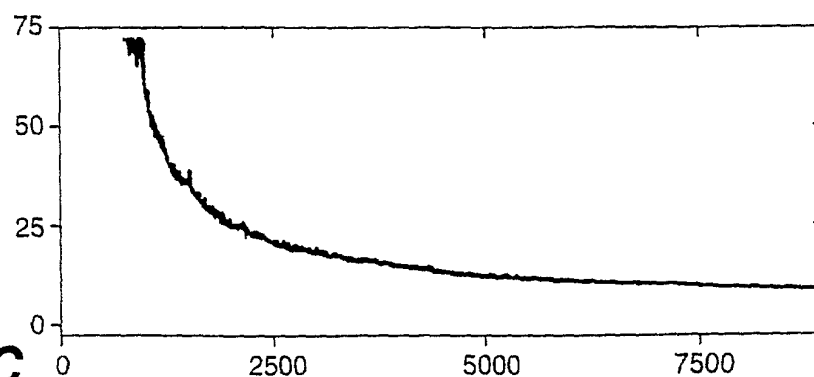


FIG._10C

Polymer-Supported
Ligation on ISCO

FIG. 11

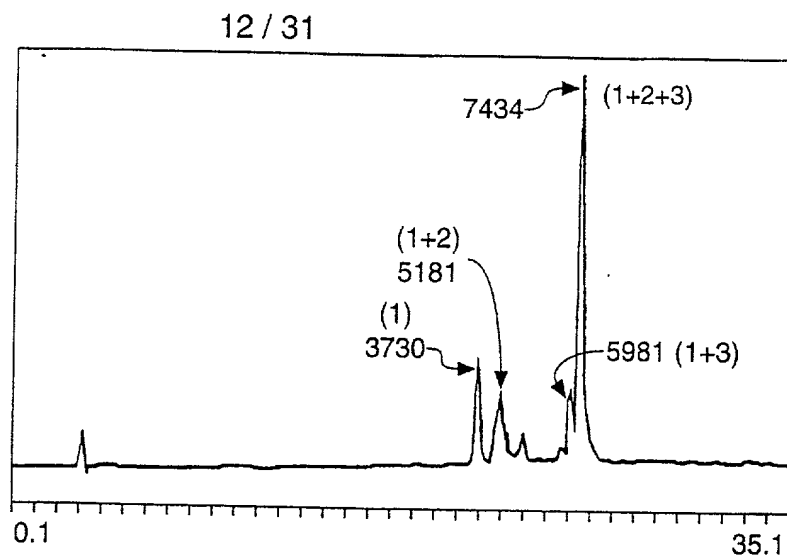


FIG. 12A

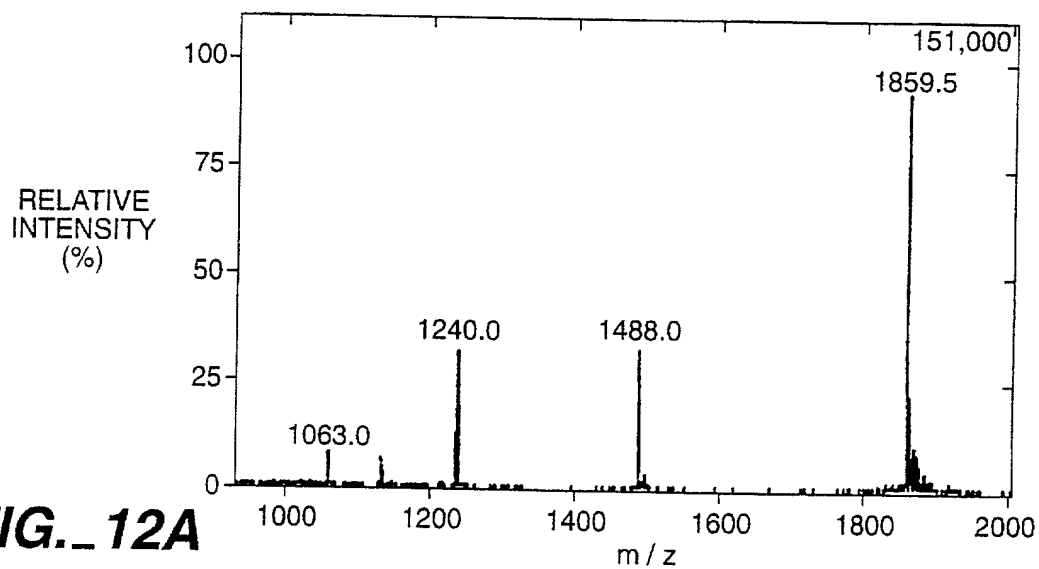
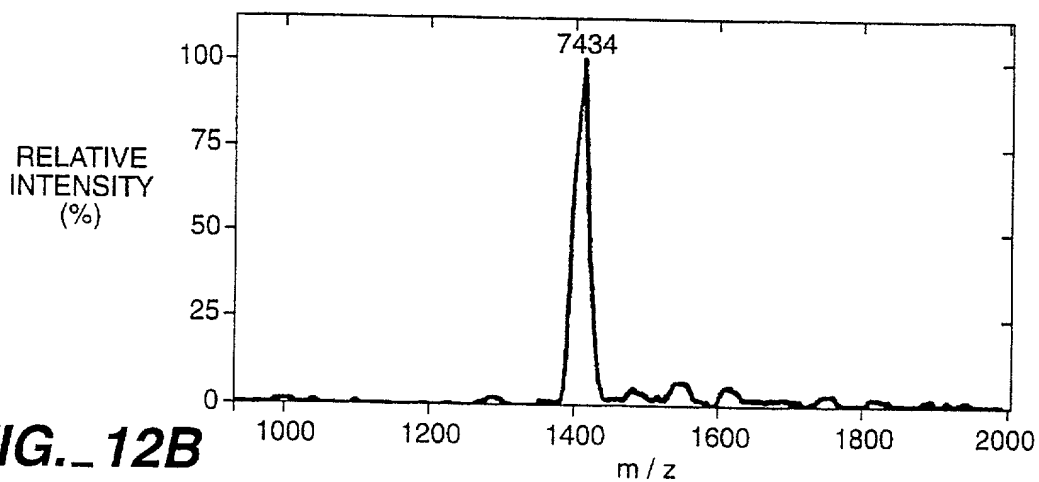


FIG. 12B



Polymer-Supported
Ligation on
PEGA

FIG. 13

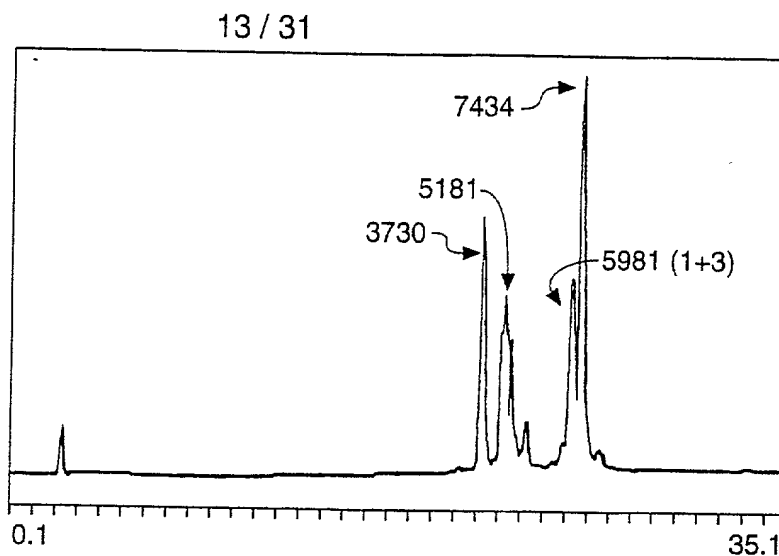


FIG. 14A

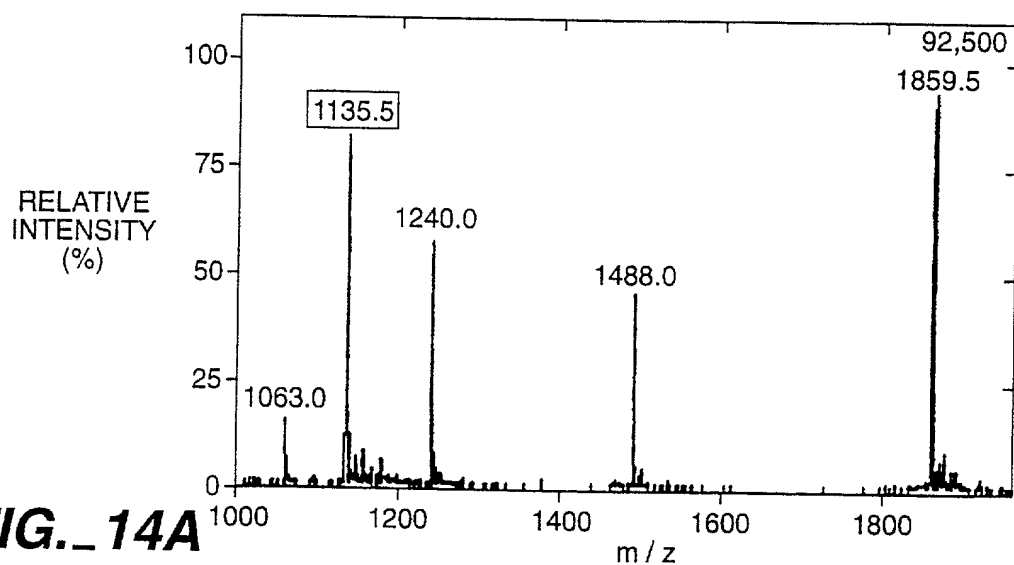
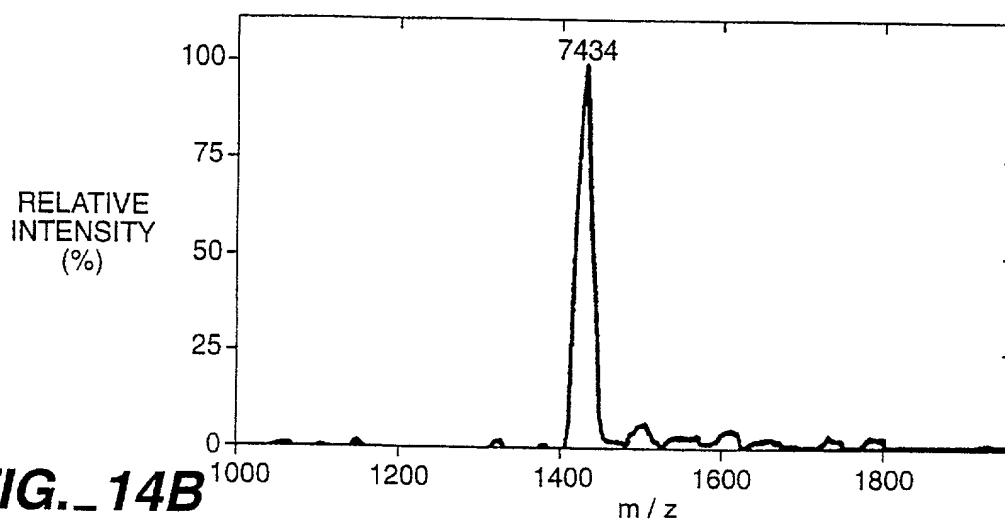


FIG. 14B



On Resin
Purification

FIG._15A

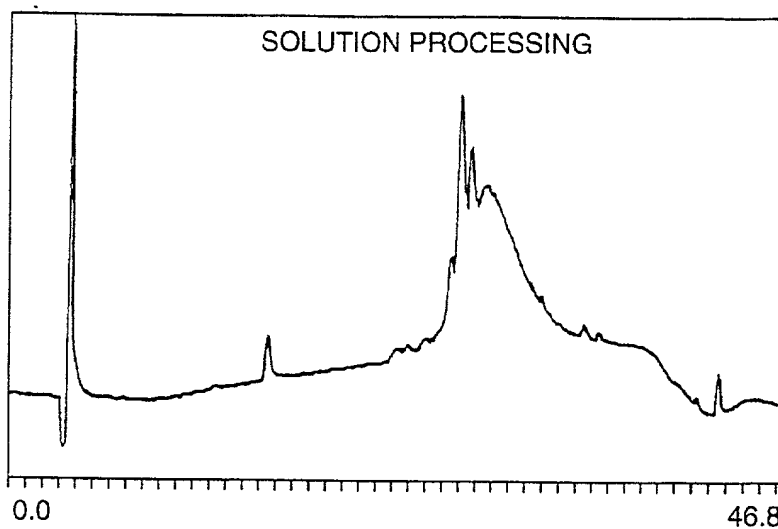


FIG._15B

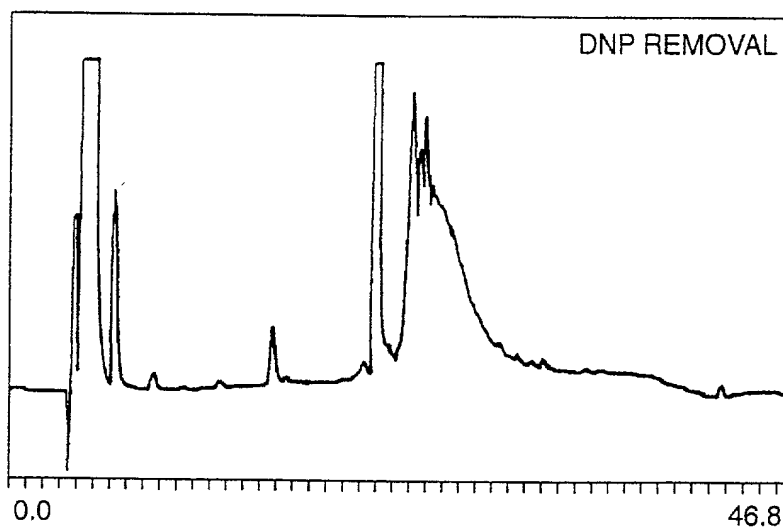
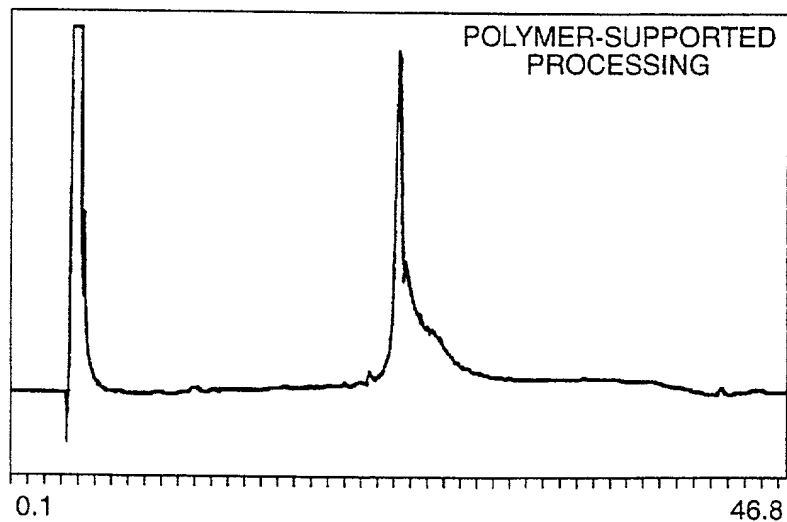


FIG._15C



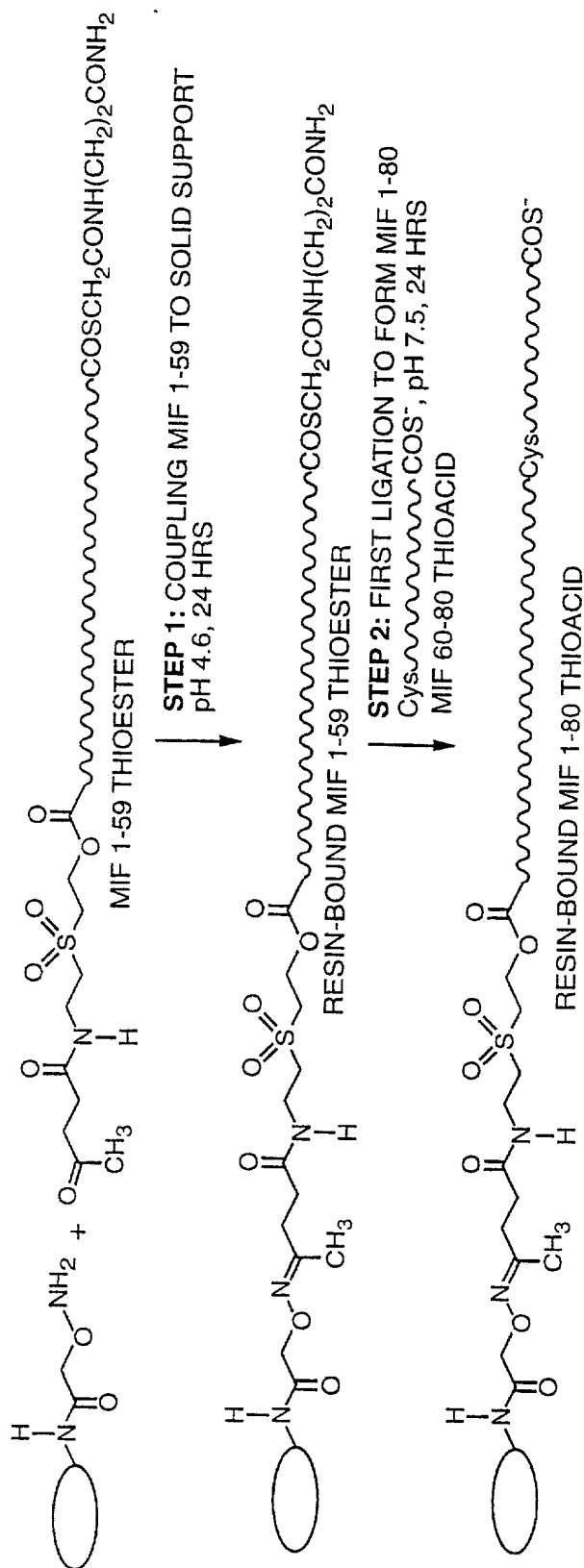


FIG. 16A

Synthesis of MIF by Solid Phase Native Ligations

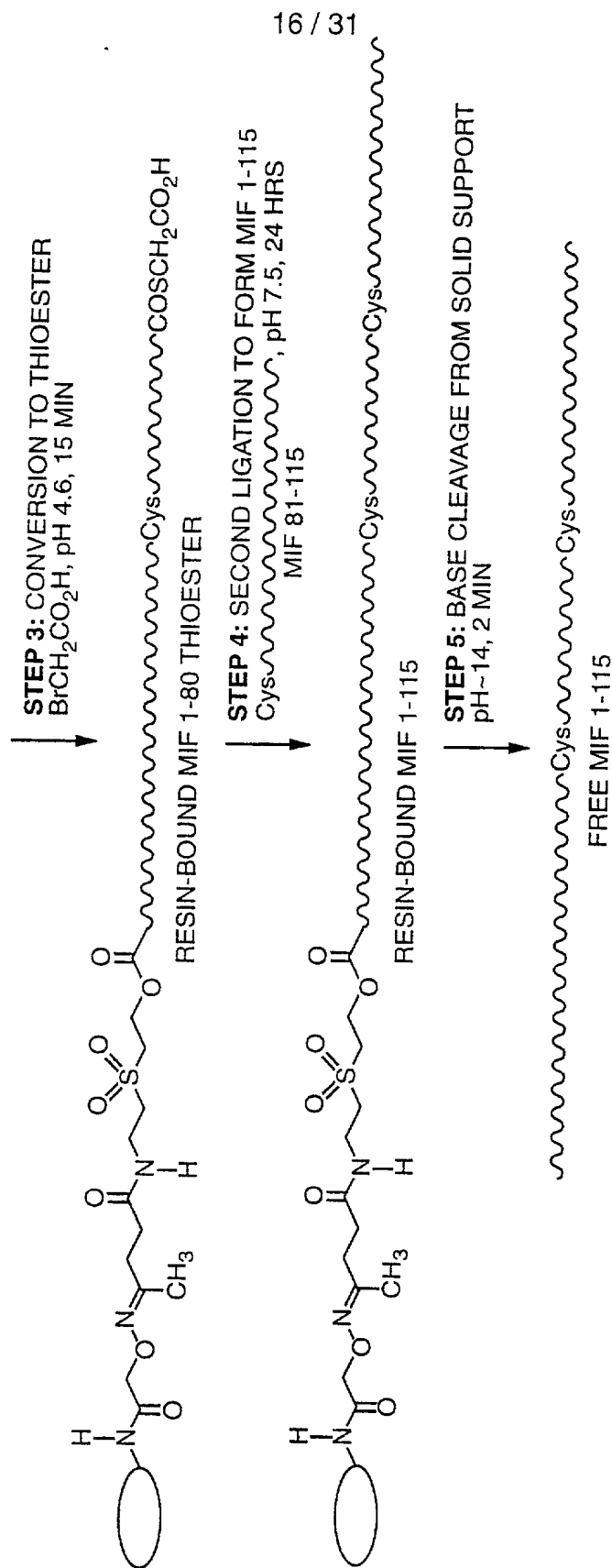
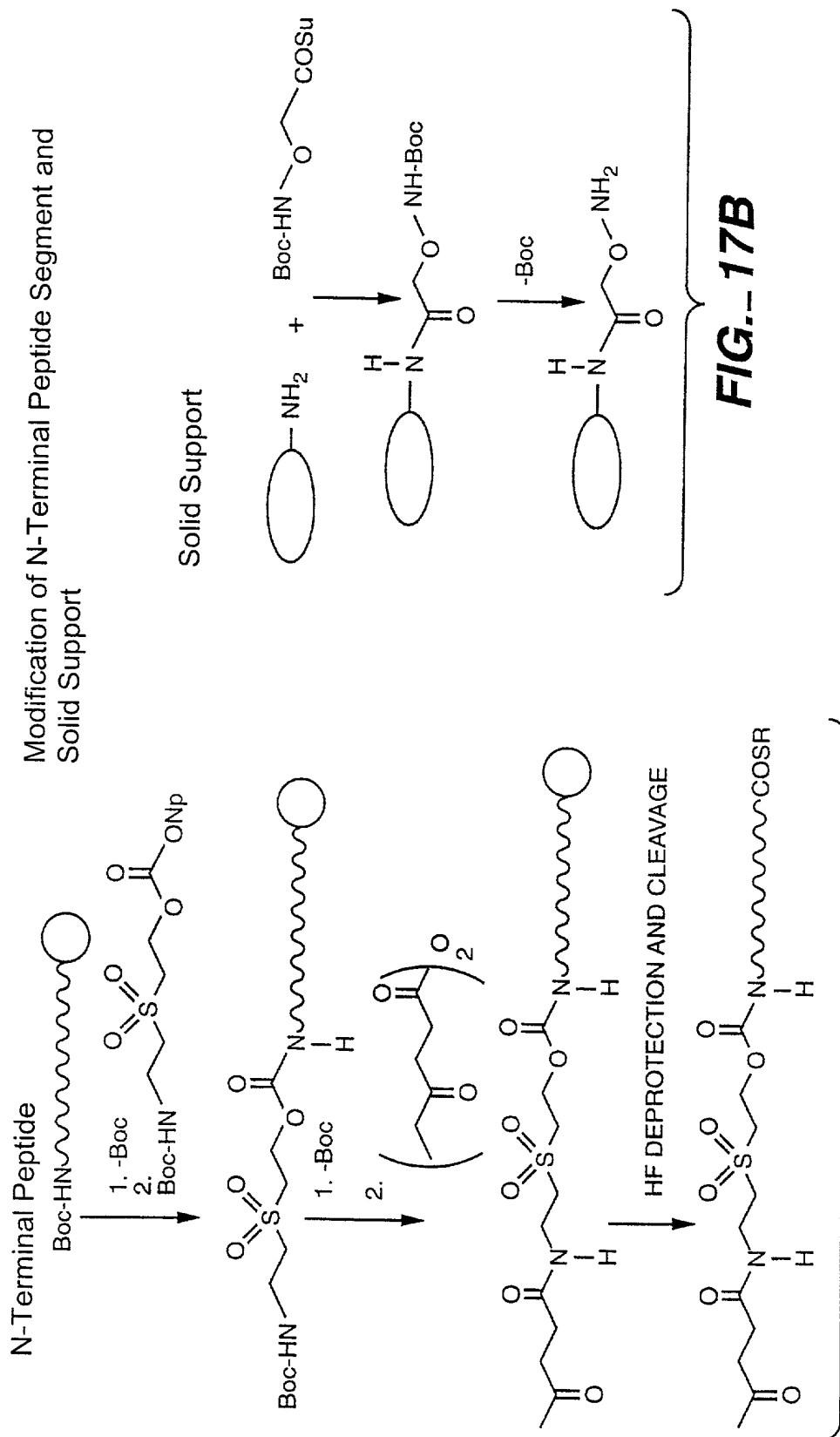
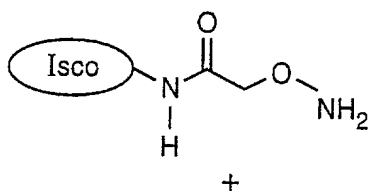


FIG. 16B



Coupling of MIF⁺
1-59 to Solid
Support

18 / 31



+

KETONE - MSC HANDLE - MET¹ - MIF 2 - 58 - Leu⁵⁹ - SAc - βAla - CO₂H

#1

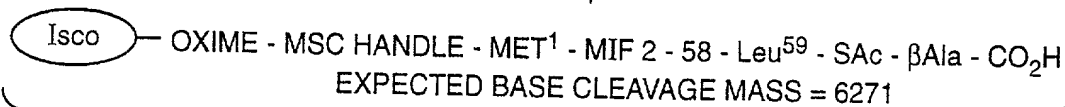


FIG._18A

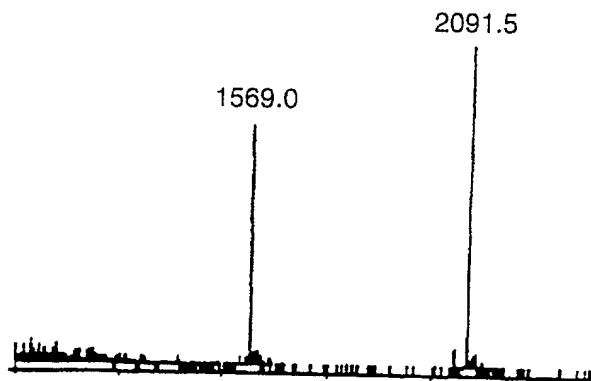


FIG._18C

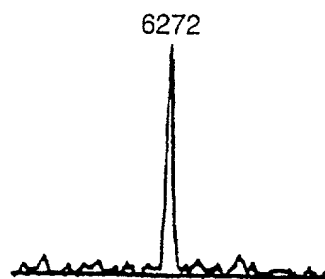
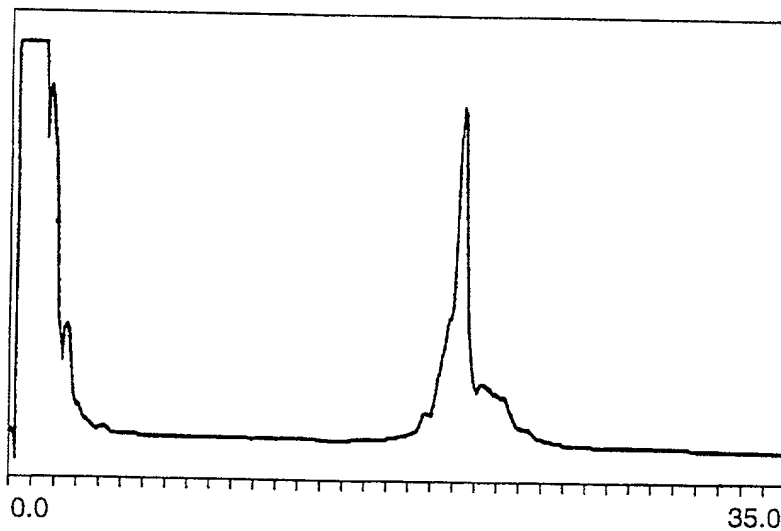


FIG._18D

FIG._18B



2023-05-24 10:59:48

Ligation to form MIF 1-80

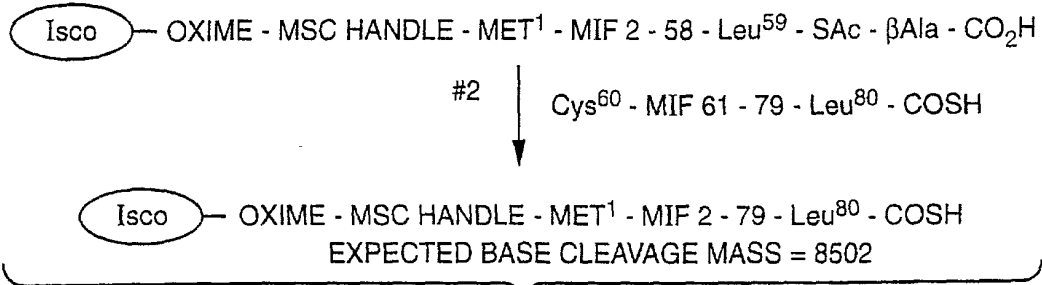


FIG._19A

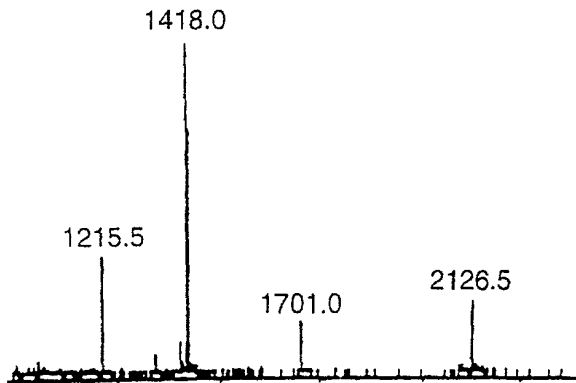


FIG._19C

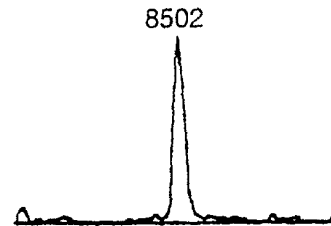


FIG._19D

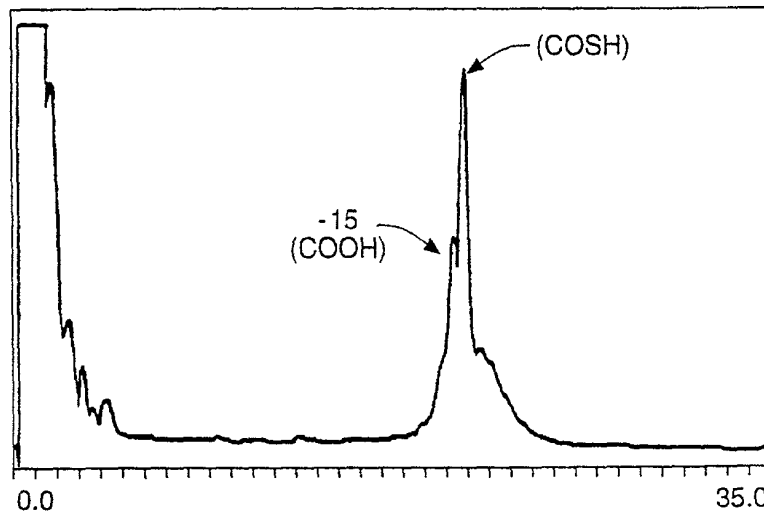


FIG._19B

20 / 31

Ligation to form MIF 1-115

Isco — OXIME - MSC HANDLE - MET¹ - MIF 2 - 79 - Leu⁸⁰ - COSAc

#4 ↓ Cys⁸¹ - MIF 82 - 114 - Ala¹¹⁵ - CO₂H
6M Gu•HCl, 0.1, 0.1 M Na Pi, 0.5% THIOPHENOL
0.15 M METHIONINE, pH 7.5

Isco — OXIME - MSC HANDLE - MET¹ - MIF 2 - 114 - Ala¹¹⁵ - CO₂H
EXPECTED BASE CLEAVAGE MASS = 12450

FIG._20A

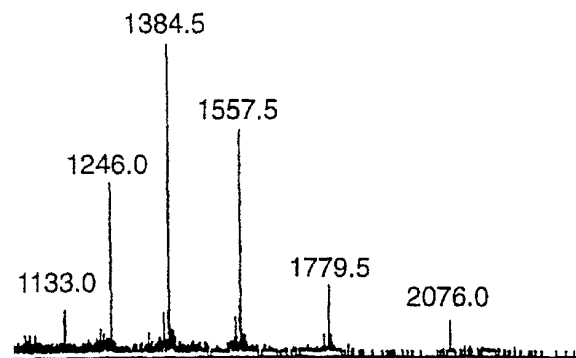


FIG._20C

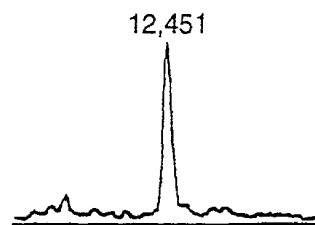


FIG._20D

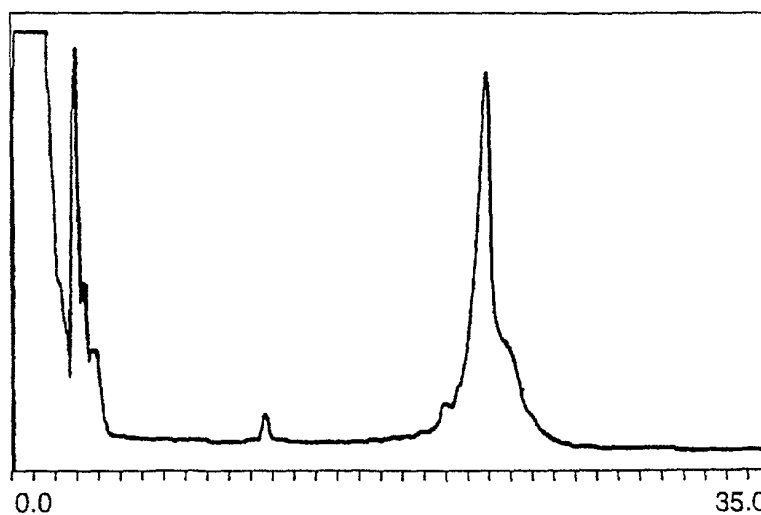


FIG._20B

2021050928660

Solid Phase Chemical Ligations in the C- to N-terminal Direction

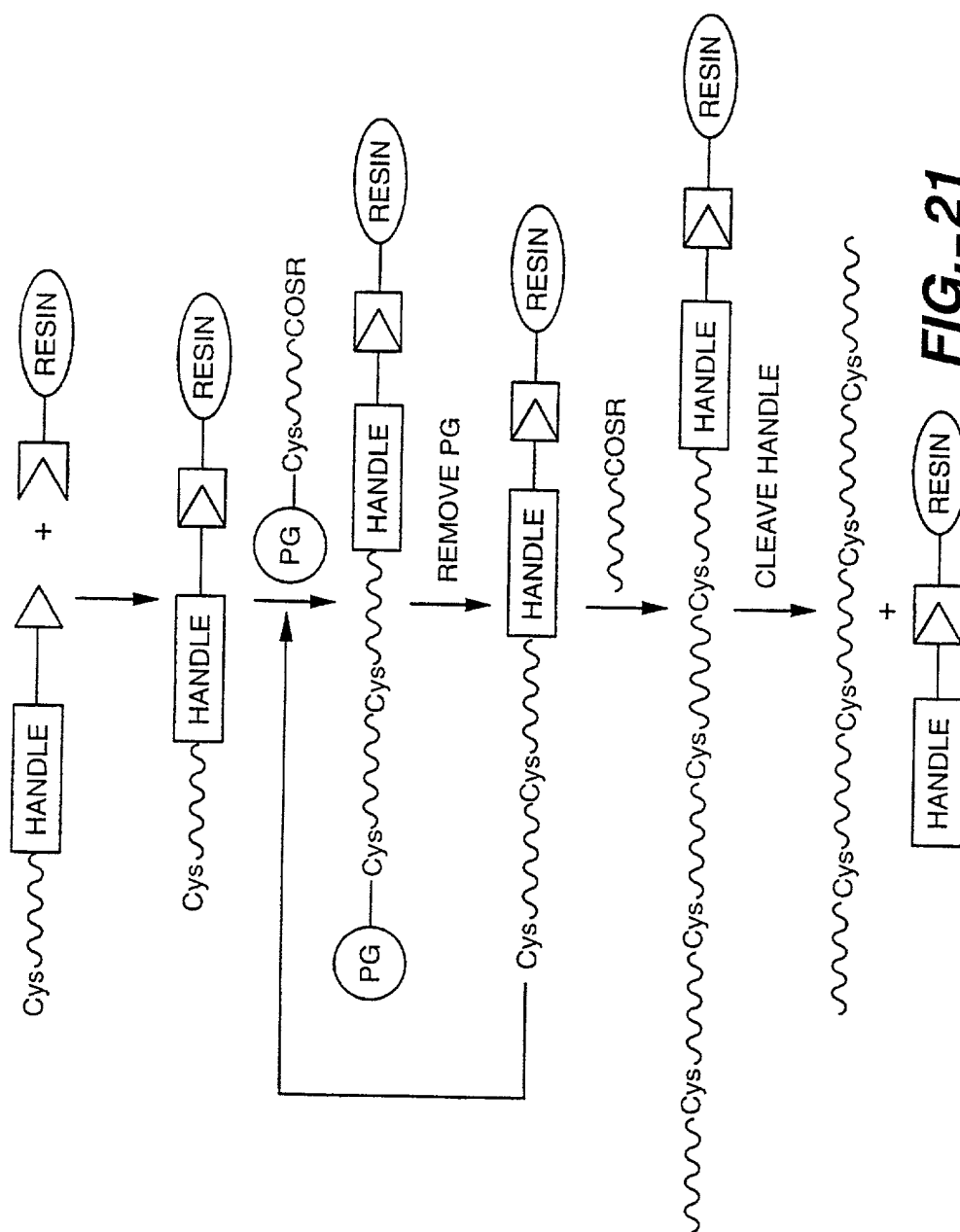
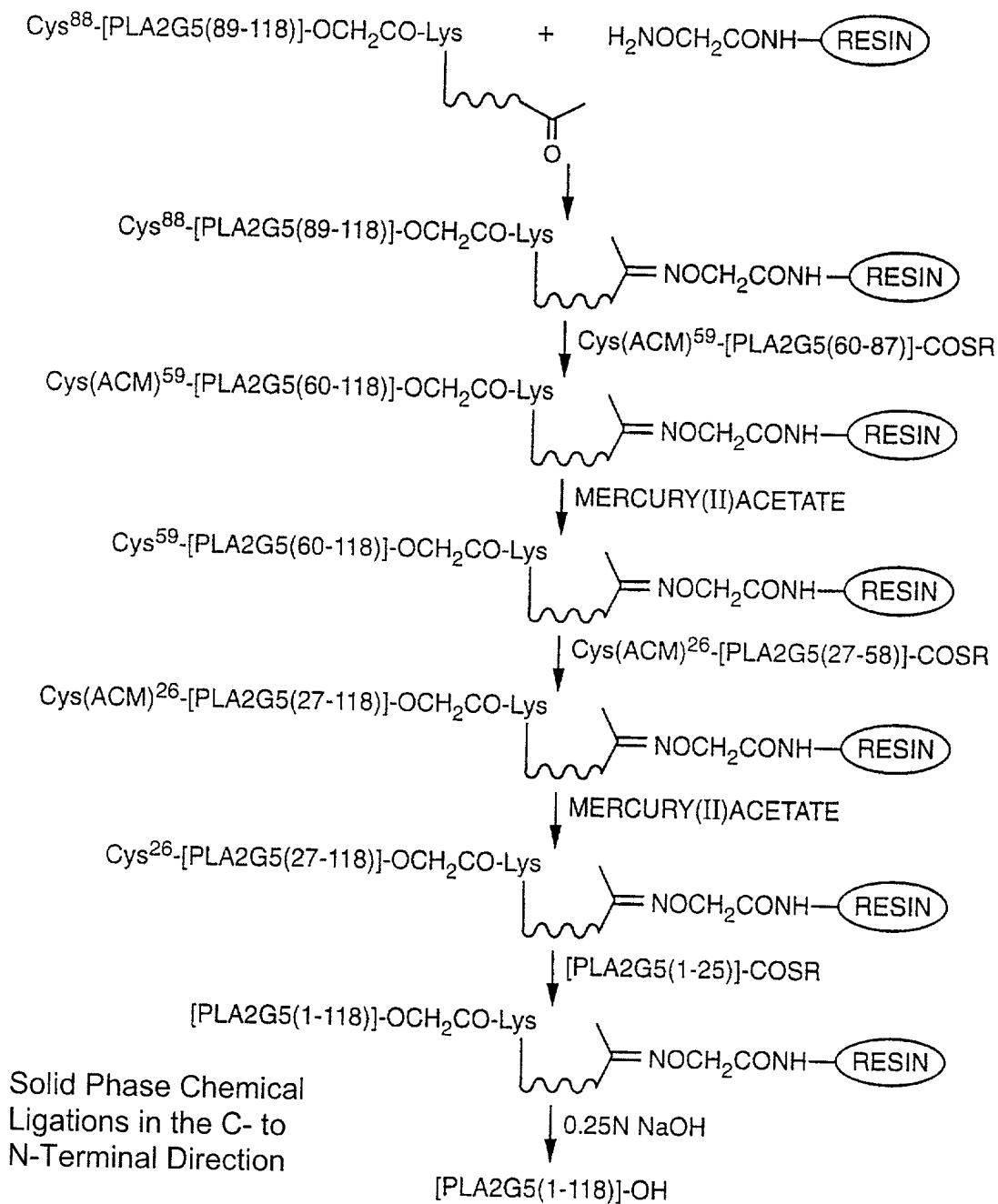


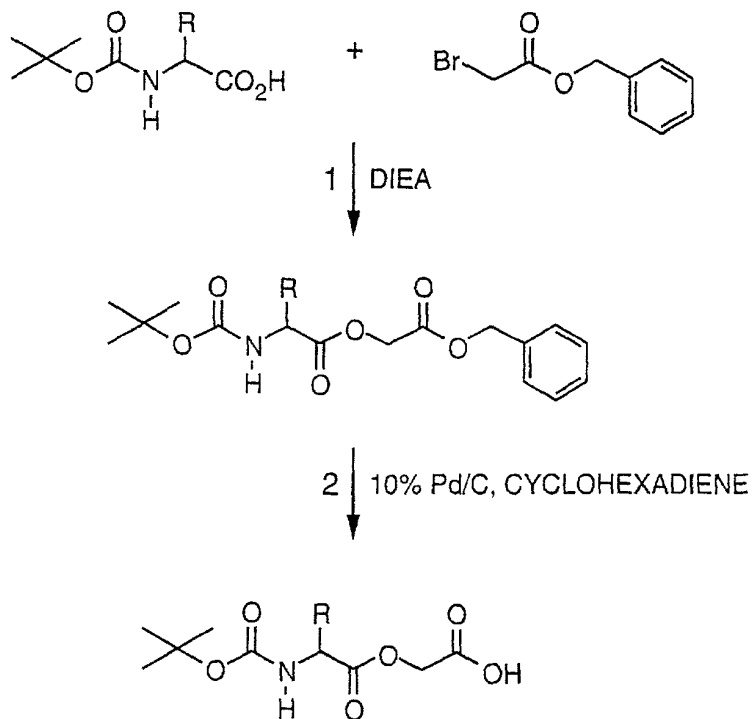
FIG. 21



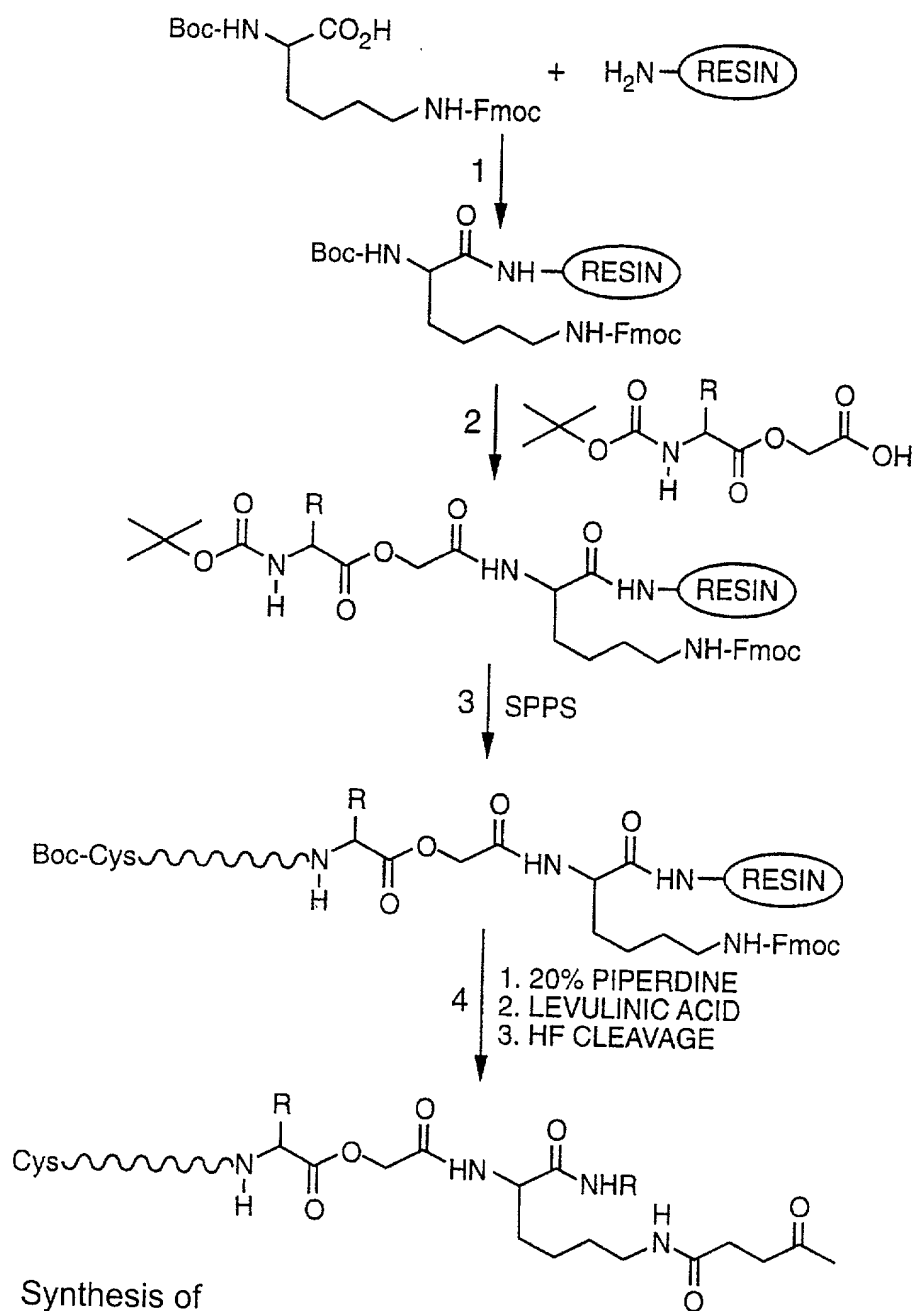
Solid Phase Chemical
 Ligations in the C- to
 N-Terminal Direction

Synthesis of
 Phospholipase A2,
 Group 5 (PLA2G5)

FIG. 22

**FIG. 23**

Synthesis of Cam ester derivative



Synthesis of
C-Terminal Peptide
Segment

FIG. 24

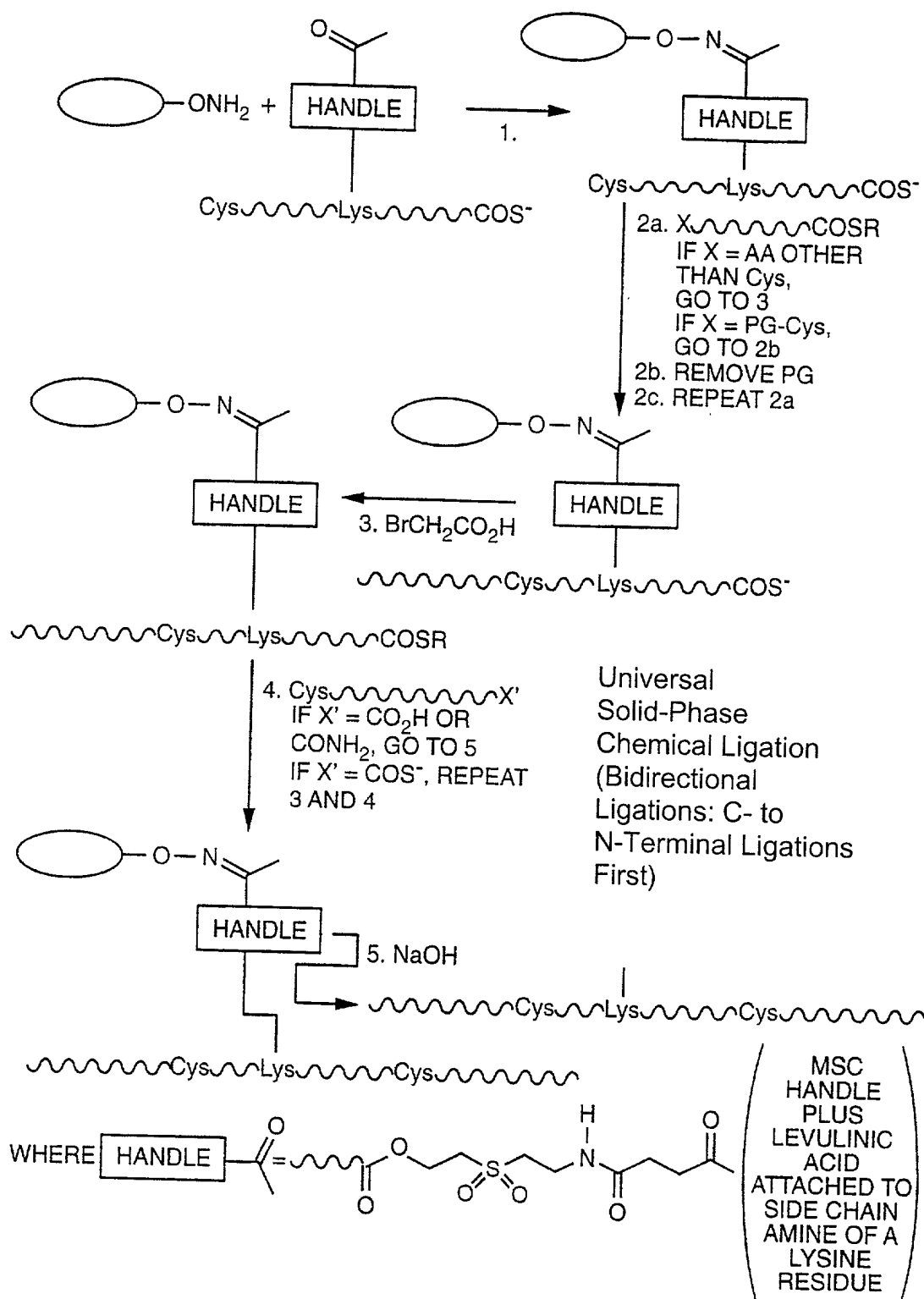


FIG. 25A

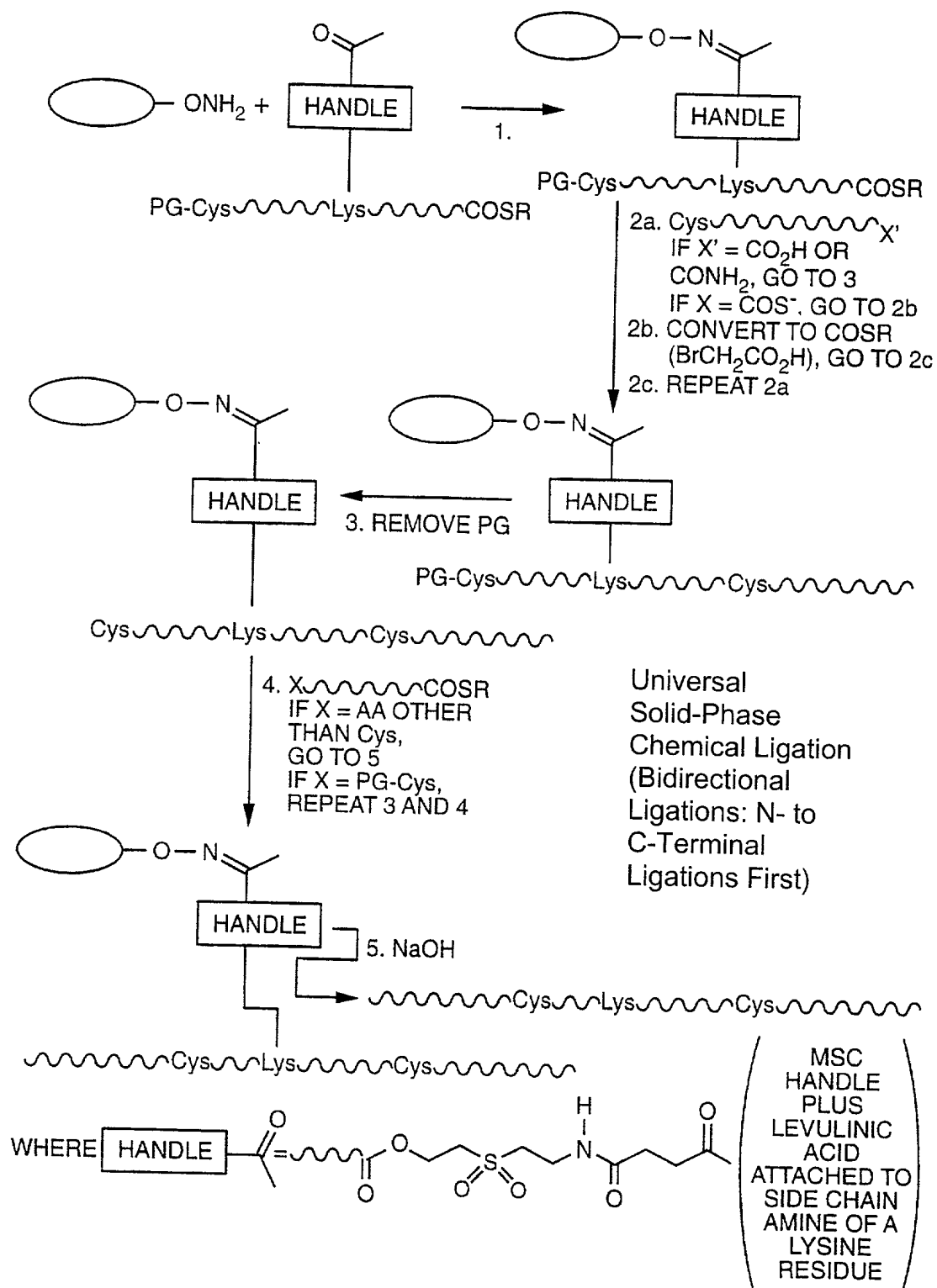


FIG. 25B

Synthesis of Modified Peptide Segment for Universal Solid Phase Chemical Ligation

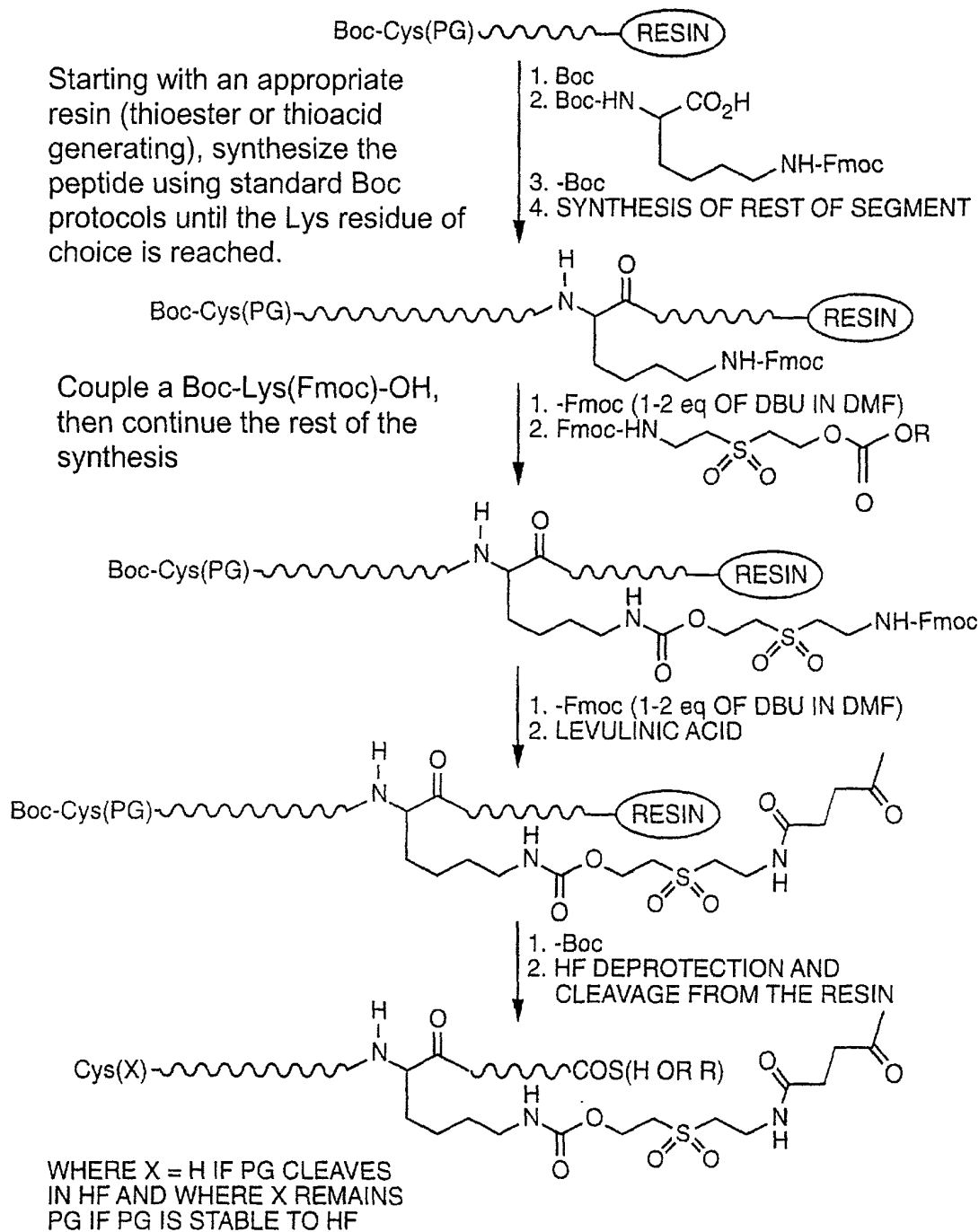


FIG..25C

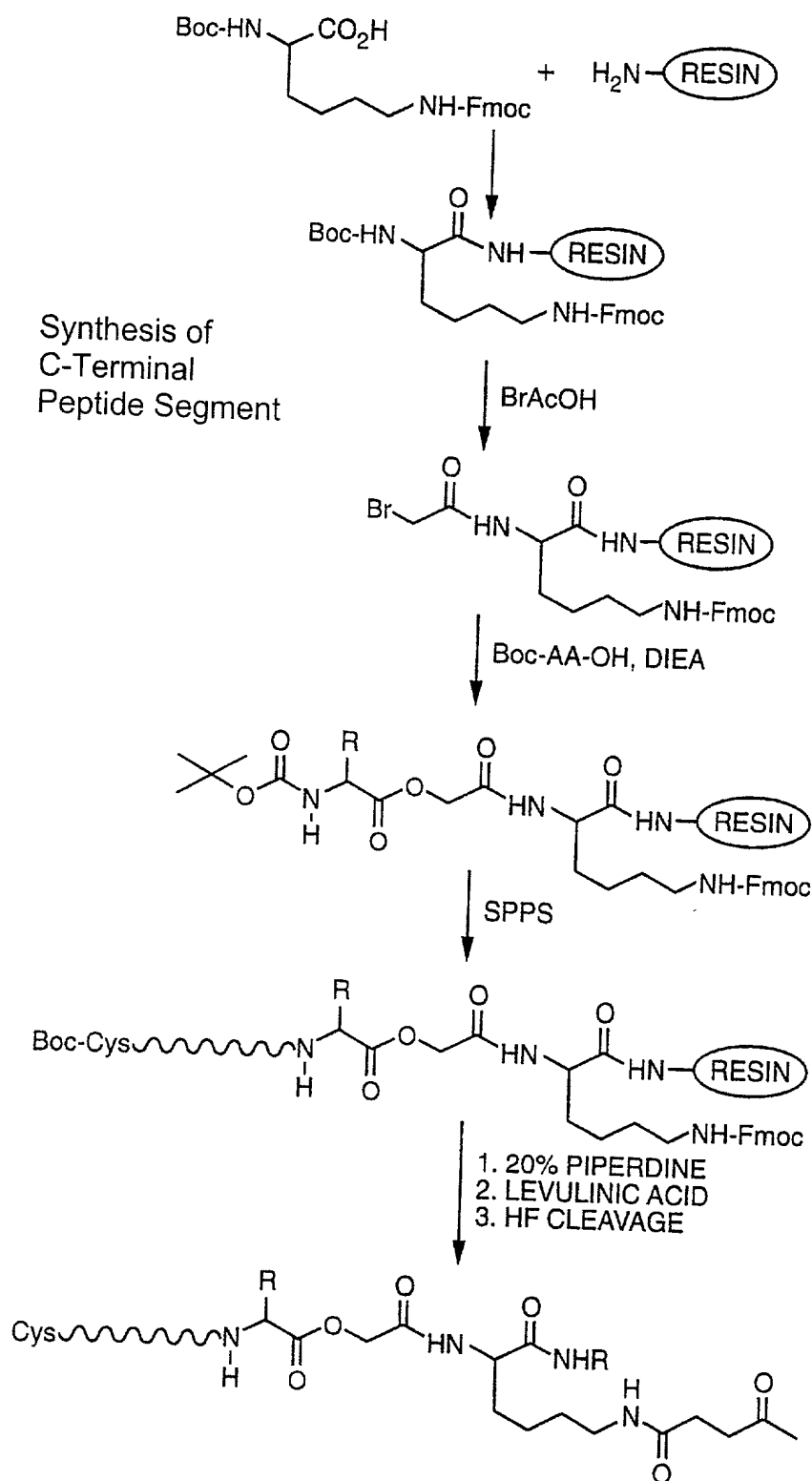


FIG. 27

ALTKYGFYGCYGRLEEKGCADRKNILA
1 10 19 27

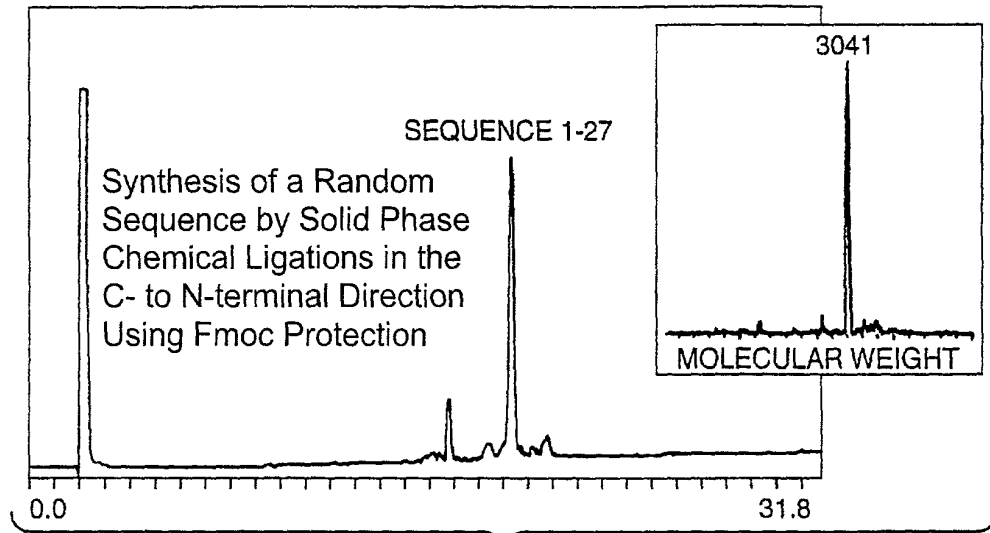


FIG._28

ALTKYGFYGCYGRLEEKGCADRKNILA
1 10 19 27

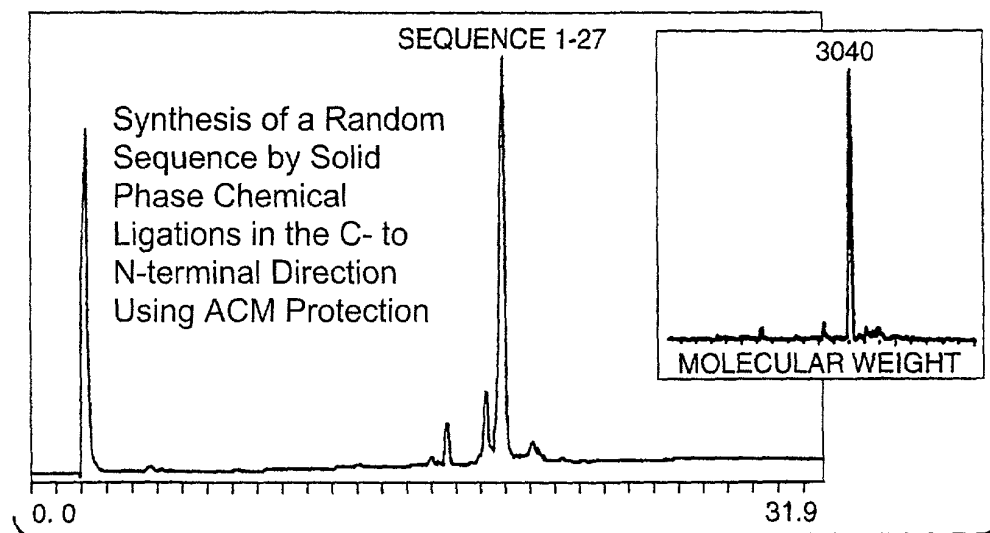
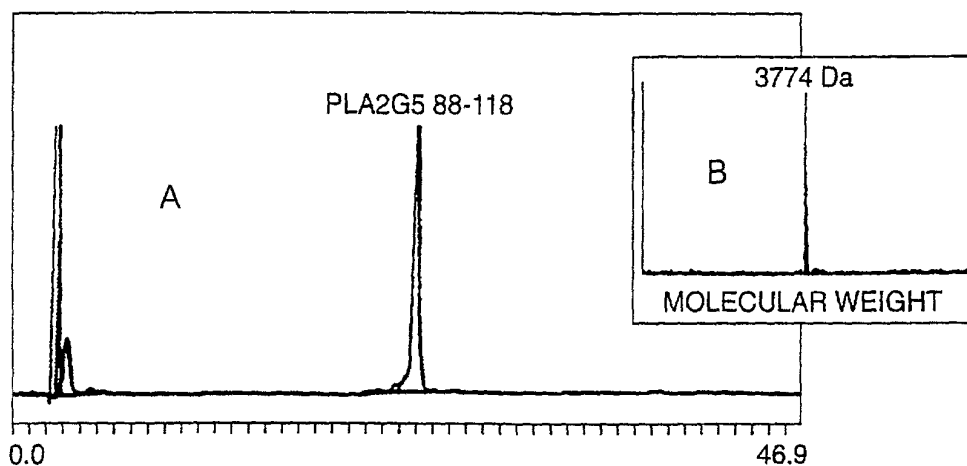


FIG._29

1 26 59
 GLLDLKSMIEKVTGKNALTNYGFGCYCGWGGRGTPKDGTWCCWAHDHCYGRLEEKGC
 NIRTQSYKYRFAWGVVTCEPGPFCHVNL**CACDRKLVYCLKRN**LSYNPQYQYFPN**ILCS**
 88 118



1 26 59
 GLLDLKSMIEKVTGKNALTNYGFGCYCGWGGRGTPKDGTWCCWAHDHCYGRLEEKGC
 NIRTQSYKYRFAWGVVTCEPGPFCHVNL**CACDRKLVYCLKRN**LSYNPQYQYFPN**ILCS**
 88 118

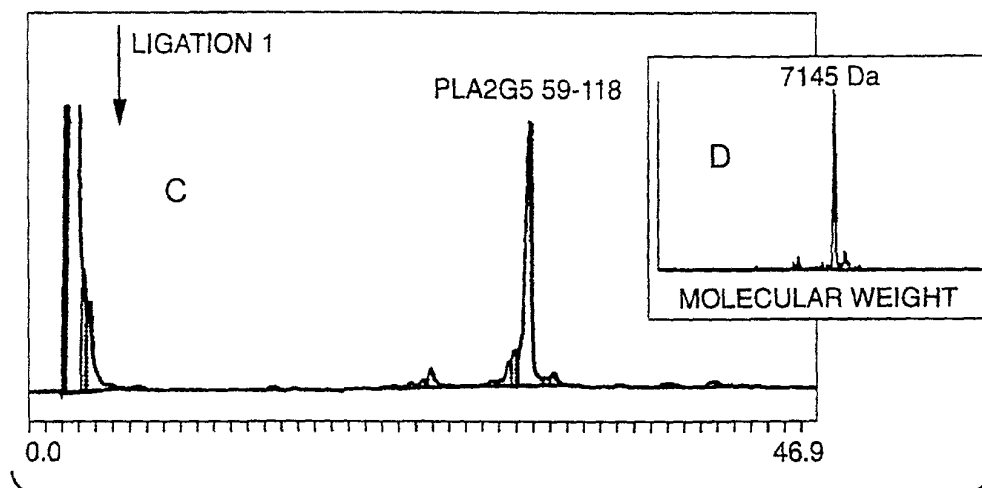
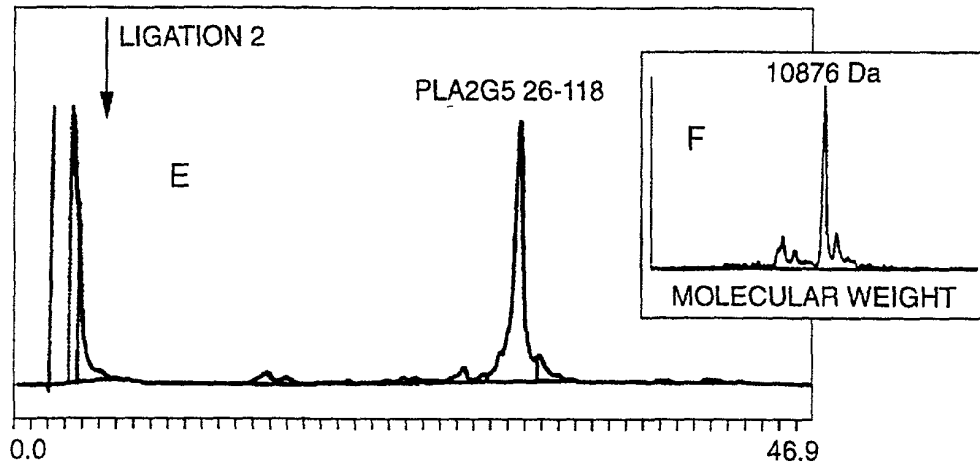


FIG. 30

1 26 59
 GLLDLKSMIEKVTGKNALTNYGFG**CYCGWGGRGTPKDGT**DWCCWAHDHCYGRLEEKGC
 NIRTQSYKYRFAWGVVTCEPGPFCHVNL**CACDRKLVYCLKRNLRSYNPQYQYFPN**ILCS
 88 118



1 26 59
 GLLDLKSMIEKVTGKNALTNYGFG**CYCGWGGRGTPKDGT**DWCCWAHDHCYGRLEEKGC
 NIRTQSYKYRFAWGVVTCEPGPFCHVNL**CACDRKLVYCLKRNLRSYNPQYQYFPN**ILCS
 88 118

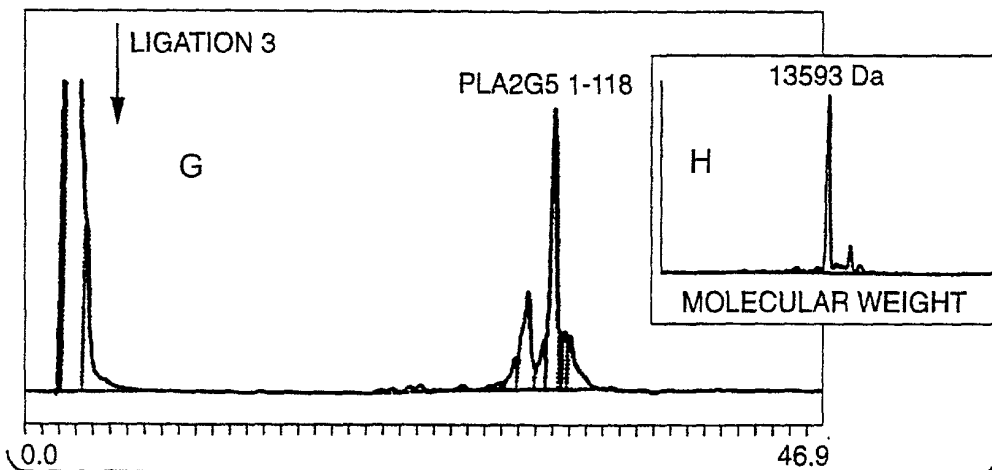


FIG. 30